



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PROPRIEDADES MEDICINAIS DE PROANTOCIANIDINAS

Trabalho submetido por
Maria Helena Nobre Caetano
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Doutora Margarida Cabral Moncada

Novembro de 2013

Que o teu remédio seja o teu alimento, e que o teu alimento seja o teu remédio.

Hipocrates (460-377 a.c.)

RESUMO

O Homem desde cedo compreendeu a importância da utilização do reino vegetal em seu proveito, quer como parte integrante da sua alimentação quer como utilização medicinal de partes ou do seu todo. Isso levou inicialmente á procura incessante do conhecimento e desenvolvimento de fármacos extraídos de plantas (fitoterapia). Para tal, tornou-se essencial conhecer os seus princípios ativos, seus mecanismos de ação assim como as interações existentes entre eles e/ou entre fármacos ditos tradicionais.

Este trabalho tem como principal objetivo o estudo de uma classe de componente de taninos, as Proantocianidinas (PACs), cuja aplicação se tem vindo a desenvolver, quer a nível do sistema urogenital quer a nível metabólico, entre outros. Sendo estas, duas áreas sensíveis a qualquer profissional de saúde, compreende-se a importância deste meu trabalho, não tendo eu, no entanto, a presunção de apresentar um estudo muito elaborado. Antes pelo contrário, pretendo apenas chamar a atenção para a utilização da fitoterapia como complemento na resolução de problemas de saúde pública, como é o caso de infeções urinárias em que quase sempre se prescreve antibióticos, advindo as consequências por todos nós conhecidas.

Palavras-chave: proantocianidinas, antioxidantes, infeções trato urinário, diabetes.

ABSTRACT

Since the early days Man realized that the use of the vegetable kingdom could be very profitable either for his nourishment or even using parts or the whole plant for medical purposes. That fact lead man to the pursuit of knowledge and development of medicinal drugs extracted from plants (fitotherapy). Therefore, to understand its constituents, mechanisms of action as well as the interactions existing between them or between the so-called traditional drugs, became of crucial importance.

The aim of this document is to study a certain class of components of tannins, the proanthocyanidins (PACs) as its application has being explored for different purposes such as urogenital system or metabolic amongst other. Knowing that these are two sensitive areas to any health professional, one can imagine the significance of this study although it has never been my intention to present to you a very elaborate piece of work. On the contrary, I only wish to call your attention to the use of fitotherapy as a complement on the resolution of certain problems of public health, such as urinary infections for which in most of the cases antibiotics are prescribed, leading to the consequences we all are aware.

Keywords: proanthocyanidins, antioxidants, urinary tract infection, diabetes

RÉSUMÉ

Depuis toujours que l'Homme a compris le rôle que les espèces végétales pouvaient jouer pour son propre bénéfice soint en etant partie integrante de sa nourriture soit comme usage medicinal d'une partie ou de la totalité de la plante. Cela a menné l'homme à la poursuite incessante de la connaissance et développement de medicaments extrait des plantes (phytothérapie). Pour celà la connaissance de ses principes actifs, de ses mecanismes d'action se prouva fondamentale, ainsi que les interactions entre eux et/ou entre les medicaments dits traditionanels.

Ce travail a comme principal but l'étude d'une catégorie de composants de tanins, les proanthocyanidines (PACs), don't l'application se developpe actuellement soit au niveau du système urogenital soit au niveau metabolic, entre autres. Etant donné que ce sont deux donnaines sensibles pour tout professionnel de santé, on peut rapidement saisir l'importance de mon travail sans que, de ma part il n'y a pas eu l'intention de présenter un document très elabore. Bien au contraire, j'ai simplement voulu attirer votre attention pour l'utilisation de la phytothérapie comme un complement à la resolution de certains problèmes de santé publique comme les infection urinaires, que pour la plupart des cas sont object de prescriptions de antibiotique, avec les conséquences que nous connaissons bien

Mots clés: proanthocyanidines, antioxydants, infections urinaires, diabetes

ÍNDICE GERAL

INTRODUÇÃO.....	13
DESENVOLVIMENTO.....	14
PROANTOCIANIDINAS – DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO	14
DEFINIÇÃO	14
CLASSIFICAÇÃO	14
ESTRUTURA E BIOSÍNTESE	16
LOCALIZAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO	20
PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS	21
BIO DISPONIBILIDADE, ABSORÇÃO E METABOLISMO	23
PROPRIEDADES BIOLÓGICAS E FARMACOLÓGICAS	25
AÇÃO ANTIOXIDANTE	25
AÇÃO ANTICÂNCERIGENA.....	29
AÇÃO CARDIOVASCULAR.....	31
AÇÃO ANTIDIABÉTICA.....	35
PREVENÇÃO DE INFECÇÕES DO TRACTO URINÁRIO	43
PROTECTOR DA PELE	51
OUTRAS AÇÕES FARMACOLÓGICAS.....	52
CONCLUSÃO.....	53
BIBLIOGRAFIA	55

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Ciclo biossintético dos metabolitos secundários. Adaptado de (Simões et al., 2003).....	14
Figura 2 - Degradação de proantocianidinas catalisadas por ácido mineral. Adaptado de (Simões et al., 2003).....	15
Figura 3- Biossíntese de taninos condensados. Adaptado de (Simões et al., 2003).....	16
Figura 4- Estrutura química do núcleo flavan-3-ol. Adaptado de (Rezende, 2008).....	17
Figura 5 - Exemplos de estruturas de proantocianidinas diméricas. Adaptado de (Simões et al., 2003)	17
Figura 6– Estruturas das principais unidades básicas de 3-flavanois encontradas nas plantas. Adaptado de (Pascual-Teresa, 1996).....	18
Figura 7– Moléculas de PACs do tipo A e B. Adaptado de (Haesaerts, 2010).....	27
Figura 8- Processo de formação de ateromas. Adaptado de (http://arteriosclerose.blogspot.pt).....	32
Figura 9 – Processo de obtenção dos vários tipos de chás. Adaptado de (Costa e Silva, 2011).....	33
Figura 10- Pró-insulina humana. Adaptado de (Stephen, N. D. e Granner, 2006).....	35
Figura 11- Ação da insulina. Adaptado de (Stephen, N. D. e Granner, 2006)	37
Figura 12- Efeito de administração de CE em ratos diabéticos induzidos no tempo 0h (barras pretas) e 6 h depois (barras cinzas). Adaptado de (Cheng et al., 2012)	38
Figura 13- Inibição de (a) produção de glicose (b) PEPCK (c) G6Pase. Adaptado de (Cheng et al., 2012)	39
Figura 14 Efeito da amilina.	40
Figura 15- Bactérias do ITUs: E.coli. Adaptado de (http://quipronat.files.wordpress.com/2009/10/e-coli.jpg), Proteus mirabilis. Adaptado de (http://www.gefor.4t.com/bacteriologia/proteusmirabilis.html), Klebsiella spp. Adaptado de (http://www.bioquell.com/solutions/klebsiella-outbreak).....	44
Figura 16-Cultura de células vesicais e E.coli A) sem a presença de extrato de arando, B) na presença de extrato de arando. Adaptado de (Gupta et al., 2011)	48
Figura 17- Atividade de anti-adesão bacteriana das PACs presentes no <i>Cranberry</i> e noutros alimentos. Adaptado de (www.lemnismfarmacia.com.br)	50

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1– Taninos condensados de acordo com o grau de hidroxilação nos anéis A e B dos monómeros básicos. Adaptado de (Rezende, 2008)	19
Tabela 2- Antocianinas, flavanoides e proantocianidinas presentes nalguns alimentos (mg/100 g ou 100 ml). Adaptado de (M. Grabe et al, 2009)	20
Tabela 3 – Comportamento de taninos condensados mais comumente usados. Adaptado de (Cunha, 2005)	22
Tabela 4- Efeito de suplementos de extrato de chá verde nos níveis de glucose no sangue. Adaptado de (Haidari et al, 2013)	42
Tabela 5 – Classificação dos ITUs. Adaptado de (Grabe et al, 2009).....	44
Tabela 6– Constituintes do arando-baga-vermelha. Adaptado de (Guay, 2009).....	46
Tabela 7- Conclusões dos principais estudos experimentais realizados com Cranberry. Adaptado de (zambon produtos farmaceuticos, 2011)	49

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Aminoácido
AB	Antibiótico
ABTS	2,2'-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid)
ADN	Ácido desoxiribonucleico
CE	Extrato de canela
COX-2	Ciclo oxigenase 2
CVD	Doença cardiovascular
DHFR	Dihidrofolato reductase
DM	Diabetes Mellitus
DPPH	1,1-difenil-2-picril-hidrazila
GI	Gastro intestinal
GSH	Glutathione reduzida
GSPE	Extrato de proantocianidinas nas sementes de uva
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HL-60	Células promielocíticas na leucemia humana
HIAPP	Amilina
HPs	Hidroperóxidos
IgA	Imunoglobulina A
ITUs	Infeções do trato urinário

LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LNCaP	Células do tumor da próstata
MIC	Concentração inibitória mínima
MO	Microrganismos
NO	Oxido nítrico
PACs	Proantocianidinas
PM	Peso molecular
ROS	Espécies de oxigénio reativo
SOD	Superóxido dismutase
TBARS	Thiobarbituric acid reactive substances
UFC	Unidades formadoras de colónias
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

INTRODUÇÃO

As plantas sempre estiveram presentes na vida do Homem, quer na alimentação quer como adjuvantes na cura das maleitas de que sempre padeceu.

O uso das plantas para fins terapêuticos ao longo dos tempos tem sofrido avanços e recuos em alternância com os da medicina alopática, á medida que o conhecimento dos medicamentos quer químicos quer ditos naturais se aprofundam.

Pretende-se que o mito de que “é natural, não faz mal” se distancie cada vez mais á medida que os estudos sobre as várias substâncias existentes nos produtos vegetais se aprofundam, abrangendo assim a sua finalidade terapêutica, a sua biodisponibilidade, e principalmente, os efeitos adversos e as suas interações medicamentosas com medicamentos ditos convencionais, com outros holísticos ou até com os alimentos. Nunca nos podemos esquecer que “ um medicamento, seja ele de origem natural ou sintética, tem de demonstrar ser eficaz e seguro, devendo essa eficácia e segurança serem obrigatoriamente testadas em ensaios adequados e fiáveis” (Barata, 2008,p. XII).

Assim sendo, dado o crescente interesse que os produtos naturais suscitam na população em geral, e em Portugal em particular, a escolha do tema proposto pareceu-me o mais lógico e mais atual com os riscos que acarretam as incertezas que rodeiam a fitoterapia tantas vezes posta em causa.

Para tal, socorri-me, entre outros, da bibliografia da Fundação Calouste Gulbenkian na área de fitoterapia assim como de pesquisa on-line maioritariamente através da base de dados PubMed, que me proporcionou uma serie de artigos relacionados com o tema, assim como através de um site russo (www.sci-hub.org) onde encontrei disponíveis todos os artigos necessários.

DESENVOLVIMENTO

PROANTOCIANIDINAS – DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

DEFINIÇÃO

Proantocianidinas (PACs), também conhecidas por taninos condensados sempre estiveram ligadas á curtição das peles, devido á sua capacidade de transformar a pele fresca dos animais em material imputrescível e pouco permeável (Cunha, 2005). Podem ser encontradas nas mais variadas partes das plantas tais como folhas, frutos, cascas, sementes e raízes e a sua inclusão na alimentação pode levar á prevenção de algumas doenças.

CLASSIFICAÇÃO

Nas plantas, como sabemos, a sua sobrevivência está dependente dos vários metabolismos primários, contrariamente aos secundários que desempenham um importante papel na sua interação com o meio ambiente, através da sua diversidade e da sua reprodução contribuindo assim para sua soberania em relação às mais variadas espécies vegetais.

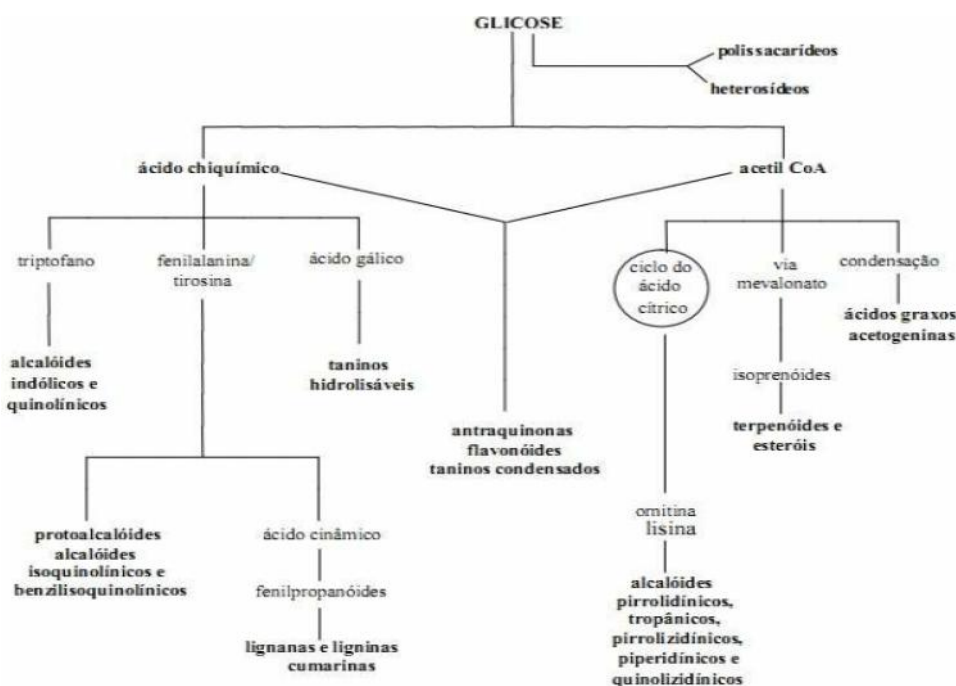


Figura 1- Ciclo biossintético dos metabolitos secundários. Adaptado de (Simões et al., 2003)

Todos os metabolismos secundários derivam do metabolismo da glicose, a partir do ácido chiquimico e do acetato (acetil-tio-coenzima A), simples ou de modo conjugado como é o caso das antraquinonas, dos flavonoides e dos taninos condensados.

O grupo de taninos condensados é também chamado de proantocianidinas devido ao “fato dos taninos condensados produzirem pigmentos avermelhados da classe das antocianidinas, tais como cianidina e delphinidina, após degradação com ácido mineral diluído a quente” (Simões et al., 2003).

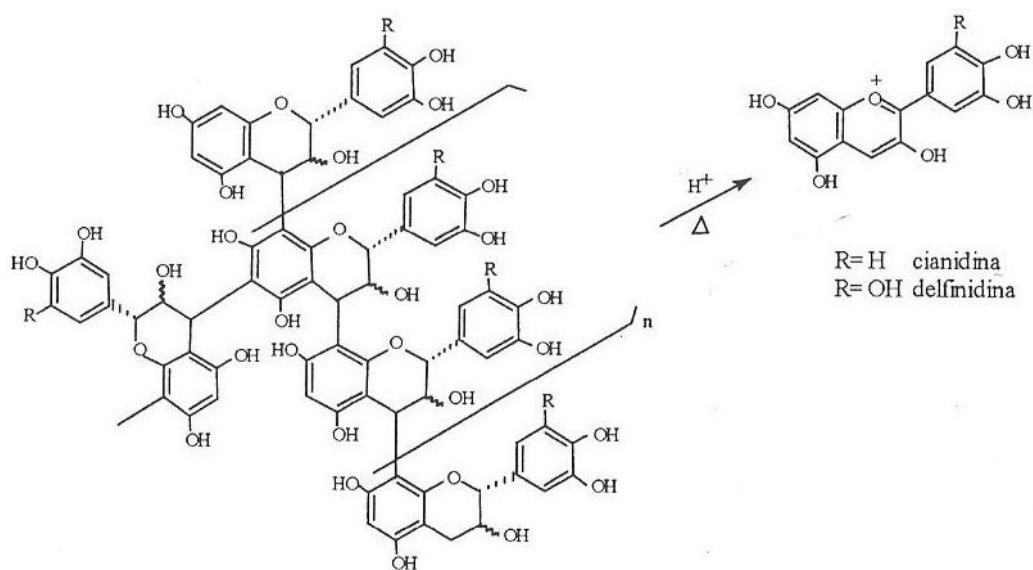


Figura 2 - Degradação de proantocianidinas catalisadas por ácido mineral. Adaptado de (Simões et al., 2003)

ESTRUTURA E BIOCSSÍNTESE

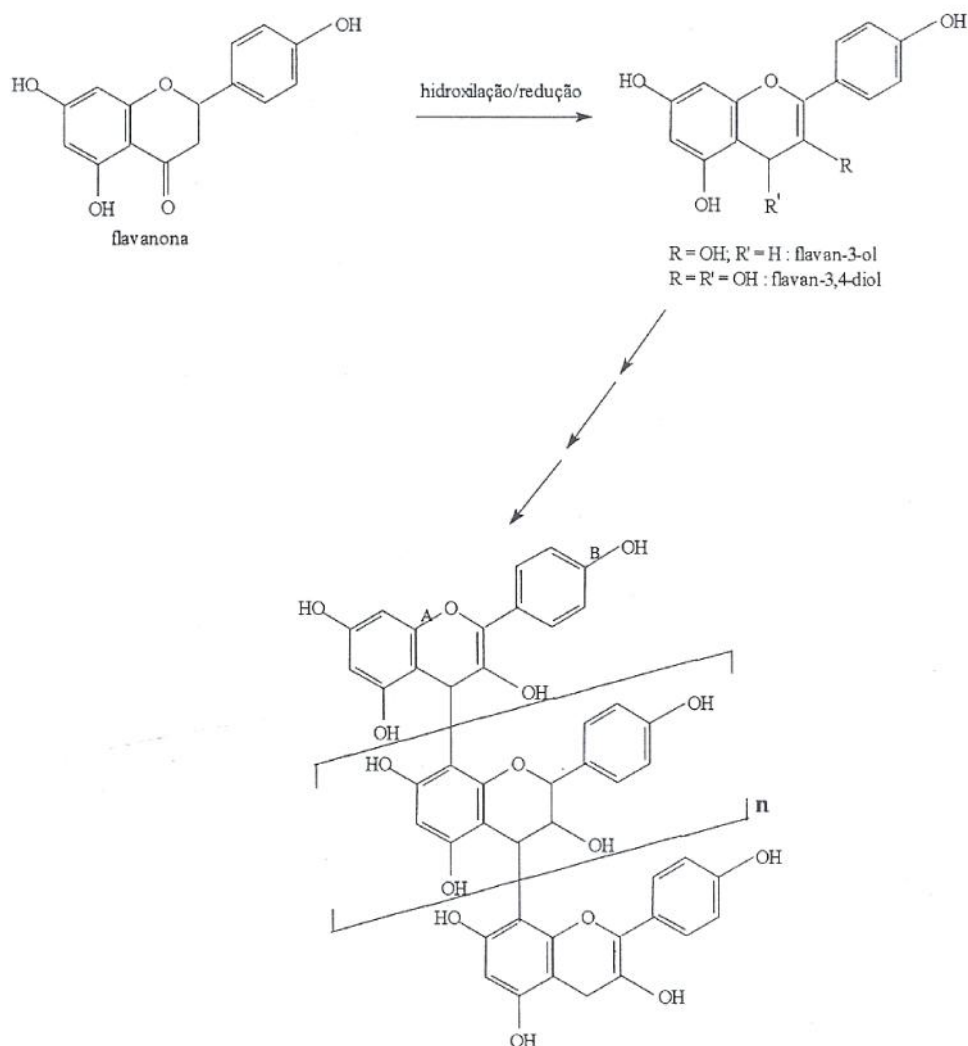


Figura 3- Biossíntese de taninos condensados. Adaptado de (Simões et al., 2003)

As PACs resultam de ligações entre flavonoides, normalmente flavan-3-óis (catequinas) e/ou flavan-3,4-dióis (leucoantocianidinas), onde ocorre uma redução antecedida por uma hidroxilação no C-3 de uma das flavanona (Simões et al., 2003). Essas ligações podem ocorrer entre o C₄ de uma unidade e o C₆ ou C₈ de outro flavonoide e neste caso temos as proantocianidinas do tipo B ou as do tipo A onde temos duas ligações interflavanicas, uma entre C₄ e C₈ e outra entre C₂, O e C₇ (Faria, 2000; Simões et al., 2003).

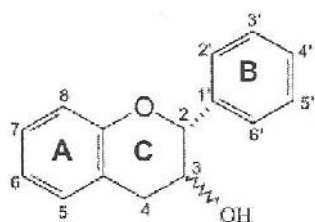


Figura 4- Estrutura química do núcleo flavan-3-ol. Adaptado de (Rezende, 2008)

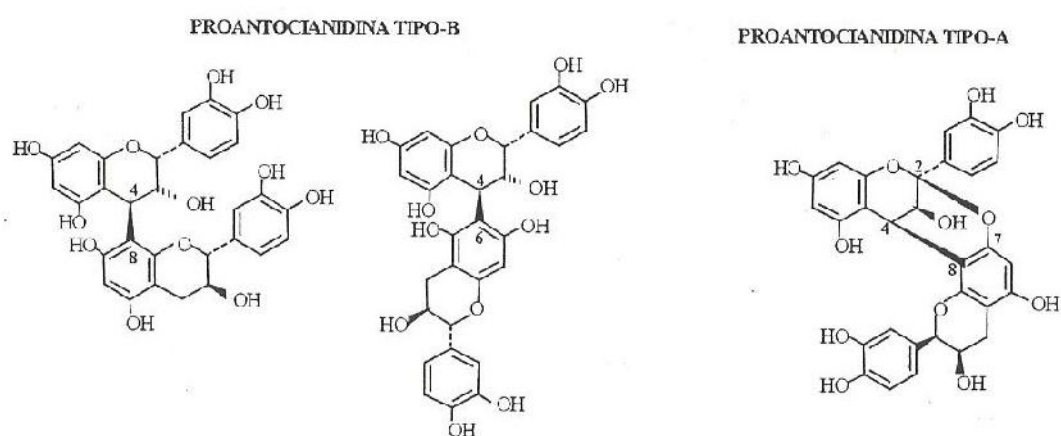


Figura 5 - Exemplos de estruturas de proantocianidinas diméricas. Adaptado de (Simões et al., 2003)

Podemos considerar varias classes nas PACs, consoante o seu grau de hidroxilação: procianidina, prodelfinidina (as mais comuns), propelargonidina, profisentidina e prorobinetidina. Ao serem hidrolisadas vão libertar cianidinas, delfinidinas, pelargonidina, fisentidina e robinetidina respectivamente, sendo que as unidades monoméricas constitutivas são, nas procianidinas, as catequinas e as epicatequinas e nas prodelfinidinas, as galocatequinas e as epigalocatequinas conforme o indicado na tabela 1 (Rezende, 2008)

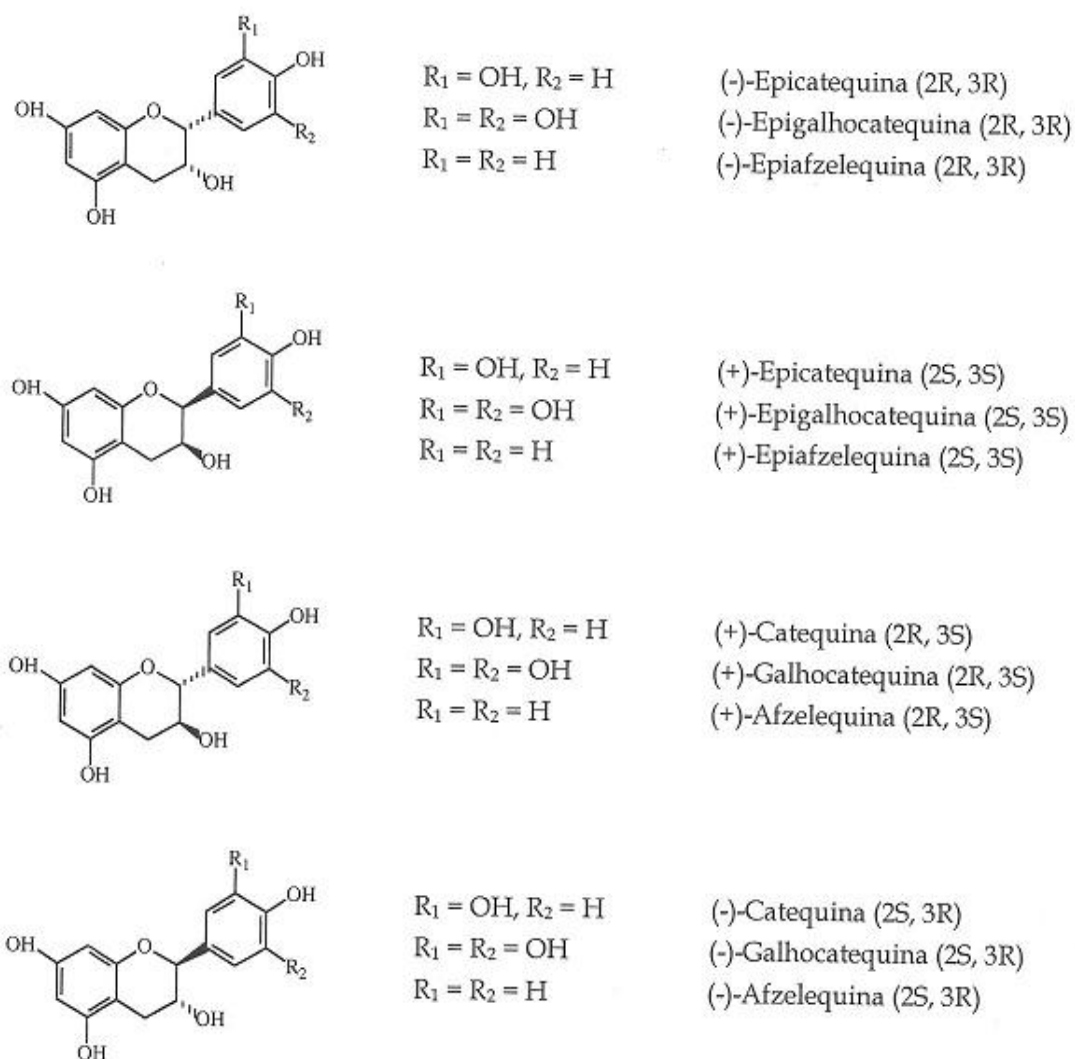


Figura 6– Estruturas das principais unidades básicas de 3-flavanois encontradas nas plantas. Adaptado de (Pascual-Teresa, 1996)

Classe de PACs	Unidade monomérica constitutive	Substituintes					
		3	5	7	3'	4'	5'
Procianidina	Catequina	OH	OH	OH	OH	OH	H
	Epicatequina						
Prodelfinidina	Galocatequina	OH	OH	OH	OH	OH	OH
	Epigalocatequina						
Propelargonidina	Afizelequina	OH	OH	OH	H	OH	H
Profisentidina	Fisetinidol	OH	H	OH	OH	OH	H
Prorobinetidina	Robinetinidol	OH	H	OH	OH	OH	OH

Tabela 1– Taninos condensados de acordo com o grau de hidroxilação nos anéis A e B dos monómeros básicos. Adaptado de (Rezende, 2008)

Das condensações ocorridas das uniões dos flavonoides vão resultar dímeros, trímeros, oligómeros ou polímeros consoante a sua constituição apresente dois, três, entre três e seis ou em número superior a seis unidades de flavonoides (Faria, 2000). Dessa variabilidade resulta diferenças estruturais traduzidas nas várias propriedades biológicas observadas nas PACs.

LOCALIZAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO

Podem-se encontrar os taninos condensados no reino vegetal, geralmente nas angiospérmicas e gimnospérmicas em concentrações variáveis dependendo da espécie, da localização na planta, da sua idade e até do seu estágio de desenvolvimento (Monteiro, Albuquerque, e Araujo, 2005; Simões et al., 2003). A sua percentagem é superior nos frutos verdes, estando presentes nas amoras, framboesas e mirtilos (os chamados frutos vermelhos), nas maçãs, na rosa mosqueta, no cacau e nas uvas assim como nos frutos secos como é o caso dos amendoins e das nozes (Landete, 2012; Rapport e Lockwood, 2002). Também se encontra presente em várias bebidas tais como chás e vinhos onde o grau de condensação aumenta com a idade do vinho (Faria, 2000).

Alimentos	Antocianinas	Flavonoides	Proantocianidinas
Ameixas	2-25	1-6	106-334
Chocolate preto	-	43-63	90-322
Mirtilo	67-183	1	88-261
Morangos	15-75	-	97-183
Maçã verm c/ pele	1-4	2-12	89-148
Uvas pretas	25-92	2	44-76
Vinho tinto	1-35	1-55	24-70
Framboesas	10-84	9	5-59
Amoras silvestres	89-211	13-19	6-47
Damasco	-	10-25	8-13
Chá preto	-	5-158	4
Chá verde	-	24-216	-

Tabela 2- Antocianinas, flavanoides e proantocianidinas presentes nalguns alimentos (mg/100 g ou 100 ml). Adaptado de (Grabe et al, 2009)

PROPRIEDADES FISICO-QUIMICAS

Com uma grande variabilidade de estrutura química e de grau de polimerização, as PACs poderão ser ou não solúveis em solventes orgânicos ou aquosos (Jorge et al., 2001).

Apresentam um elevado peso molecular.

Formam reações de complexação com iões metálicos, com proteínas e polissacáridos assim como reações de oxidação (Castejon, 2011; Rapport e Lockwood, 2002).

Em relação á complexação com iões metálicos, verificou-se que as PACs formam complexos com o ferro III, com o alumínio III e o cobre II precipitando facilmente a pH neutro aquando da proporção complexo/ião metálico seja baixo (Faria, 2000; Santos-Buelga e Scalbert, 2000). O ferro III, na presença dos taninos, vê a sua biodisponibilidade e a sua absorção diminuída especialmente quando na presença de outros alimentos, devido á presença dos grupos o-dihidroxifenilico (Cunha, 2005).

Em relação ao cobre II, o consenso não impera, apesar de ser de opinião geral que a sua absorção e a sua biodisponibilidade estão dependentes da presença ou não de taninos (Faria, 2000).

Quanto ao alumínio III o comportamento é em tudo semelhante ao que se regista em relação ao ferro (Faria, 2000).

A diferenciação nas várias classes que compõem os polifenóis é baseada, por um lado, na complexação que estes formam com gelatina, pó de pele e alcaloides e metais pesados precipitando; por outro, pela reação com cloreto férrico formando complexos verdes. Pelo método da vanilina¹, a coloração obtida é a vermelha (Cunha, 2005; Simões et al., 2003).

¹ **Método de vanilina**- baseia-se na reação da vanilina com o anel A substituído na posição meta de um flavanol que leva à formação de um grupo cromóforo que absorve próximo de 500nm. É adicionado ao extrato uma solução de vanilina em ácido sulfúrico 70%. Aquece-se em banho-maria a 50°C por 15 min. Mede-se a absorção a 500nm.

Ensaio	Comportamento registrado
Hidrolise ácida	Hidrolisados, formam antocianidinas e flobafenos
Hidrólise alcalina	Não são hidrolisados
Hidrólise enzimática	São hidrolisados
Formol clorídrico	Precipitam
Gelatina, pó de pele ou alcaloides	Precipitam
Metais pesados	Precipitam
Cloreto ferric	Formam-se complexos verdes
Vanilina clorídrica	Vermelho
Tratamento térmico	Originam catecol

Tabela 3 – Comportamento de taninos condensados mais comumente usados. Adaptado de (Cunha, 2005)

Precipitam com as glicoproteínas salivares, levando à perda do poder lubrificante o que ocasiona o sabor adstringentes de algumas frutas ou vegetais (Castejon, 2011; Valverd, 2013).

Impedem a realização de reações de oxidação ao atuarem junto dos radicais livres, estabilizando-os e impedindo danos oxidativos de que as proteínas, os lípidos e o ADN são constantemente alvos (Rezende, 2008).

Destas três propriedades essenciais, interação com macronutrientes, interação com minerais, ação antioxidante e captação de radicais livres, dependem diretamente os efeitos biológicos inerentes dos taninos (Faria, 2000)

BIO DISPONIBILIDADE, ABSORÇÃO E METABOLISMO

Ao falarmos de biodisponibilidade temos de levar em consideração a grande variabilidade de estruturas químicas que podem adquirir, condicionadas pela conjugação com outros fenóis, o seu peso molecular (quanto mais elevado menor a biodisponibilidade), o grau de polimerização e até a sua solubilidade (Landete, 2012). Sendo assim, temos que os dímeros e os trímeros são melhor absorvidos a nível intestinal, contrariamente aos de maior PM que poderão não o ser (Faria, 2000; Landete, 2012).

Essa biodisponibilidade é auxiliada pela microflora presente no intestino, ligação às proteínas plasmáticas (em particular a albumina), metabolismo celular, e até acumulação nos tecidos e excreção biliar e urinária (Manach, Scalbert, Morand, Rémésy, e Jiménez, 2004; Massaretto, 2009), que vão permitir a sua degradação em fenóis de baixo PM, facilitando deste modo a sua absorção (Faria, 2000). Também o facto dos polifenóis se encontrarem glicosilados é levado em conta, sendo assim necessário a remoção dos açúcares por enzimas afim que a molécula possa ser absorvida a nível intestinal. Tal facto vai permitir a presença das PACs mais tempo no lúmen intestinal o que pode ser benéfico se levarmos em conta a nível local o efeito antioxidante que elas podem exercer, já que é sabido das várias patologias que o homem sofre a nível intestinal (Massaretto, 2009) .

Quanto às ligações às proteínas, sabe-se que ocorrem interações hidrofóbicas e pontes de hidrogénio entre os grupos fenólicos dos grupos carbonil das ligações peptídicas (Castejon, 2011; Faria, 2000). Também aqui, o PM tem influência, já que no caso de ser elevado, as PACs não conseguem ocupar os espaços interfibras das proteínas. Se pelo contrário ele for baixo, não se obtém suficientes ligações o que vai comprometer a estabilidade, sendo neste caso um complexo tanino-proteína (Castejon, 2011; Faria, 2000; Monteiro et al., 2005). No caso de ocorrerem ligações covalentes, iremos ter uma complexação irreversível, ocorrendo uma auto-oxidação ou oxidação catalisada por enzima levando a uma destruição dos tecidos onde ocorre (Castejon, 2011; Simões et al., 2003).

Outro fator a ter em conta é a afinidade que os taninos apresentam com a prolina, presente nomeadamente na saliva dos mamíferos (Simões et al., 2003).

Constatou-se que a ingestão de taninos leva a um aumento de produção de proteínas salivares ricas em prolinas, impedindo a formação de outro tipo de complexo tanino-proteína (Faria, 2000). Isso levou a considerá-los como antinutrientes já que a absorção de proteínas estaria comprometida.

Nota-se também um aumento de excreção de lípidos pela redução da absorção intestinal de colesterol, devido á inibição da lipase pancreática e gástrica (Castejon, 2011; Faria, 2000) .

No respeitante á metabolização, ela é feita maioritariamente a nível hepático, através de dihidroxilações, metilações ou conjugações com glicurunídios ou esteres sulfatados, catalisadas por meios das várias enzimas específicas dos órgãos onde atuam (Faria, 2000; Santos-Buelga e Scalbert, 2000).

A excreção pode ser biliar ou urinária sendo que, em consequência da conjugação sofrida, e devido á inibição da lipase pancreática e gástrica (Castejon, 2011) com a consequente redução da absorção intestinal de colesterol (Faria, 2000) constata-se um aumento da excreção dos lípidos. Assim, juntamente com a bÍlis, irão ser novamente absorvidos nos segmentos distais do intestino com o auxílio da β -glicuronidase microbiana (Massaretto, 2009). Deste modo iremos ter um tempo de permanência no organismo superior, permitindo um efeito de antioxidante superior.

Por outro lado, iremos ter uma excreção por via urinária, essencialmente no respeitante aos metabolitos pouco conjugados (Manach et al., 2004; Massaretto, 2009).

PROPRIEDADES BIOLÓGICAS E FARMACOLÓGICAS

Desde sempre, o homem tem tentado tirar proveito do reino vegetal em seu benefício quer através da observação do comportamento das outras espécies, quer através do estudo das plantas. As que agora identificamos como ricas em PACs não são exceção.

A presença de taninos permite de modo natural o afastamento dos animais herbívoros e insetos, quer pela adstringência que provoca a nível das papilas gustativas (Castejon, 2011), quer pela libertação de etileno que provoca um massivo aumento de produção de taninos em vegetação vizinha daquela que atrai o predador (Monteiro et al., 2005). Ainda segundo o autor, tal facto pode conduzi-lo á morte se persistir na alimentação com tal vegetação.

Mas a grande aplicação situa-se a nível da medicina, em diversas áreas, podendo ser antioxidante, anti-inflamatório, cardioprotetor, prevenção do cancro, neuro protetor, infeções do trato urinário, entre tantas outras (Landete, 2012; Simões et al., 2003).

Essas propriedades farmacologias são atribuídas às características anteriormente referidas (complexação taninos-proteínas, complexação com iões metálicos, atividade antioxidante sequestradora de radicais livres (Simões et al., 2003).

AÇÃO ANTIOXIDANTE

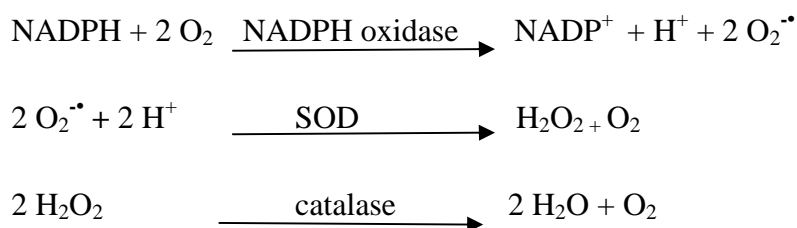
A ação de certas espécies vegetais como antioxidante tem desde sempre suscitado algum interesse por parte dos cientistas já que certas doenças como cancro, esclerose múltipla, arteriosclerose ou até VIH, estão associadas á presença de oxigénio reativo e radicais livres em grande concentração no organismo (Castejon, 2011; Cunha, 2005; Faria, 2000; Simões et al., 2003). Esse efeito traduz-se na ação anti-inflamatória, anti microbiana e antibacteriana, entre outras, obtidos pelos polifenóis.

Segundo Rezende (2008) “antioxidante é qualquer substância que, quando presente em baixas concentrações, comparadas às concentrações de um substrato oxidável, retarda significativamente ou impede a oxidação desse substrato”.

Se pensarmos que os radicais livres têm como origem todos os processos metabólicos ocorridos no organismo, assim como o meio ambiente, agravado com os processos infecciosos e inflamatórios que ocorrem no dia-a-dia, apercebemo-nos do papel importante que os taninos podem ter.

Os taninos, ao atuarem como captadores de radicais livres, vão intercetar o oxigénio reativo (ROS) produzido aquando das várias reações fisiológicas, permitindo deste modo a formação de radicais estáveis (Castejon, 2011; Faria, 2000; Simões et al., 2003). Esse oxigénio reativo pode tomar a forma de superóxido ($O_2^{\bullet-}$), radical hidroxil (OH^{\bullet}) ou oxigénio singlete (1O_2) (Faria, 2000; Rezende, 2008). Também alguns metais, como o ferro e o cobre, podem contribuir para a formação de radicais livres contrariada pela complexação tanino-ião metálico, sendo esta mais uma razão pela qual se atribui às PACs o papel de anti oxidante (Faria, 2000; Santos-Buelga & Scalbert, 2000). A acrescentar temos ainda a ação do óxido nítrico (NO), um gás formado pela enzima NO-sintase (NOS) e libertado por células endoteliais e por macrófagos ativados quando ocorre inflamação (Silva, 2012). NO está envolvido na cascata fibrinolítica e trombótica intervindo na adesão e na agregação plaquetária como mais adiante irei falar.

Os radicais livres derivados do oxigénio resultam da fagocitose de xenobióticos, como por exemplo, bactérias ou vírus, com consumo de oxigénio que, por sua vez, é convertido em superóxido pela NADPH oxidase, seguindo-se uma nova reação desta vez envolvendo a superoxidase dismutase (SOD), conduzindo á formação de peróxido de hidrogénio (Hanson, 2005) e que, pela ação da catalase, resulta em moléculas de água.



Este “ataque” de fagócitos e de ROS conduz a alguns danos traduzidos num processo anti inflamatório onde o calor, o rubor, o edema e a febre advêm (Hanson, 2005). Muitas vezes ocorre um desequilíbrio entre este processo e os antioxidantes responsáveis pela sua eliminação e reparação dos danos ocorridos resultando o stress oxidativo.

A este stress oxidativo é muitas vezes atribuído a responsabilidade de certas doenças como a doença de Parkinson, a doença de Alzheimer, a aterosclerose e até cancro assim como o envelhecimento (Dornas, Oliveira, Rodrigues-das-Dores, Santos, & Nagem, 2008; Rezende, 2008; C. S. E. S. Silva, 2012).

Note-se que a maior ou menor capacidade anti oxidante depende da presença, ou não, das ligações duplas (PACs tipo A) e das ligações simples (PACs tipo B).

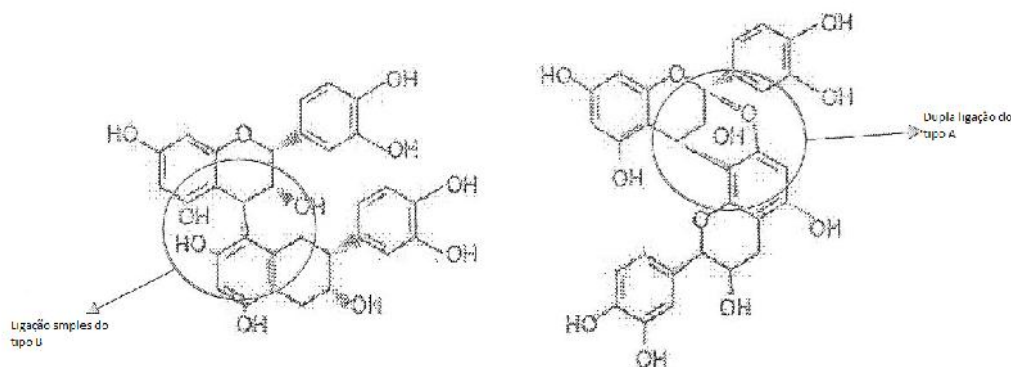


Figura 7– Moléculas de PACs do tipo A e B. Adaptado de (Haesaerts, 2010)

O efeito anti oxidante das PACs encontra-se bem presente em vários produtos da espécie vegetal em especial na semente de uva, na framboesa, na groselha e no mirtilo, não se mantendo no entanto, constante ao longo da maturação do produto e variando consoante a espécie estudada.

Essa variação está bem patente nos estudos efetuados por Soutinho, Gonçalves, Jordão, & Guiné (2013) e apresentados no VII Congresso Ibérico, em Madrid, cuja finalidade foi a de comparar a capacidade antioxidante durante a maturação nos chamados frutos vermelhos. Em relação ao mirtilo e á groselha, nota-se que a quantidade de formas monoméricas vai diminuindo ao longo da maturação e as polimericas aumentando, sendo que o balanço será para um crescimento, ao contrário do que acontece na framboesa. Em relação á atividade antioxidante, determinada por vários métodos (DPPH e ABTS), verificou-se que, no caso das framboesas, os valores da ação antioxidante no início e no final eram semelhantes, apesar de haver um pico de intensidade. Em relação ao mirtilo, há um incremento dos valores da ação antioxidante enquanto que na groselha nota-se um decréscimo.

Com vista a comparar a percentagem de antioxidantes presentes em todo o fruto, foram efetuados novos estudos no *Vaccinium corymbosum* L., cultivado no sul do Chile. Segundo Ribera, Reyes-Diaz, Alberdi, Zuñig, e Mora (2010) o efeito antioxidante é mais pronunciado nos frutos verdes e maduro, sendo nos de maturação intermedia a menor concentração, justificado pela maior quantidade de flavonois e ácidos fenólicos no fruto maduro. Quanto á presença de ácidos fenólicos, flavonois e antocianidinas constatou-se que se encontrava em maior número na pele dos frutos comparado com o apresentado na polpa. Observou-se também que tais quantidades variavam de local para local.

Em relação ao cacau, tão difundido e consumido a nível mundial, quer sob a forma de tabletes (com as mais variadas adições) quer sob a forma de bebida, há a considerar, além do processamento, a fermentação (ou como quiserem chamar de maturação), e a maior ou menor quantidade de leite que se acrescenta, entre outros. Esses fatores vão, como temos vindo a constatar, influenciar a ação antioxidante de que o cacau é tão rico.

Segundo Rusconi e Conti (2010) no processo de fermentação, a concentração de polifenóis varia de género para género, podendo numa variedade manter-se, noutra aumentar 25 % em dois dias e até noutra decrescer 14 % chegando até aos 24 % em 60 horas num máximo de 58 % em 8 dias. Essa alteração traduz-se na formação das proantocianidinas, onde as proteínas interagem com os taninos através de pontes de hidrogénio produzindo partículas insolúveis na água.

Também a diferença dos constituintes dos vários tipos de sementes dificulta os benefícios que se costuma atribuir este produto. Segundo Rusconi e Conti (2010) a epicatequina pode ir de 2,66 mg/g nas sementes de Jamaica a um máximo de 16,52 mg/g nas da Costa Rica.

O cacau tem na sua constituição entre 12 e 18% de polifenóis donde cerca de 4% são antocianidinas, cerca de 37% são catequinas e as proantocianidinas rodam os 58%. No chocolate, a presença de (-) epicatequina e de (-) catequinas é superior apesar do enanteomero (+) ser 10 vezes mais absorvido.

No estomago ocorre a hidrólise em monómeros e dímeros, o que vai permitir uma melhor absorção a nível intestinal mas com a modificação da atividade biológica.

Segundo Rusconi e Conti, (2010) a concentração máxima encontrada no plasma após o consumo de 10-100mg é de um micrograma, com um tempo de semi-vida curto, e uma rápida excreção o que se traduz numa fraca biodisponibilidade. A análise de urina e fezes confirma a presença de metabolitos de baixo PM.

A absorção das epicatequinas do chocolate é significativamente menor quando ingerida com leite ou com chocolate de leite, ou seja, a absorção a nível GI é dificultada. No entanto, noutros estudos conclui-se que a biodisponibilidade da epicatequina do cacau mantém-se inalterável quando consumida com leite. Ou seja, a controvérsia impõe-se.

Observou-se que o efeito dos polifenóis presentes no cacau é acumulativo quando tomado em doses elevadas (918 mg/dia durante uma semana, sendo que 6,7g de chocolate preto reduz a inflamação medida pela CRP, não sendo possível relacionar com nenhum dos componentes (Rusconi e Conti, 2010).

Não nos podemos esquecer que o chocolate também apresenta na sua composição metilxantinas (teobromina e cafeína) que interagem com os polifenóis (Bustamante e Tenorio, 2013; Rusconi e Conti, 2010). A sua percentagem é mais elevada no início da fermentação, devido á permeabilidade dos grãos de cacau, permitindo por isso a penetração dos alcaloides. Após o que, ao se difundirem pelos líquidos celulares, vai diminuindo gradualmente (Bustamante e Tenorio, 2013).

Em relação ao chá preto, Baborun et al., (2012) reparou que a toma de três chá-venas por dia no período de 84 dias melhorou a capacidade antioxidante no plasma tanto na mulher (+440%) como no homem (386%). A explicação? A presença de grande quantidade de polifenóis que protegem as células e tecidos dos danos oxidativos através da captação dos radicais livres.

ACÇÃO ANTICANCERIGENA

Atualmente, sabe-se que certas doenças degenerativas como o cancro, esclerose múltipla, aterosclerose e até o envelhecimento se deve á formação de radicais livres. Os taninos ao atuarem como captadores de radicais vão captar ROS, formando radicais estáveis permitindo o bloqueio da peroxidação de lípidos em mitocôndrias hepáticas, o

bloqueio da lipoxigenase em leucócitos, a inibição não competitiva da xantina oxidase (uma das enzimas responsáveis pela formação de radicais livres) e a repressão da formação de radicais de ião superóxido assim como dos radicais 1,1-difenil-2-picril-hidrazila (DPPH) (Cunha, 2005; Simões et al., 2003).

No caso do cancro, as mutações ocorridas a nível celular têm repercussões nos danos causados no ADN pelo ROS. Daí a extrema importância da ação dos antioxidantes que, apesar o seu efeito quimiopreventivo contra carcinogénese ou antimicrobianas, pode participar na formação de cancro, demonstrar hepatotoxicidade ou até efeitos antitumorais (Monteiro et al., 2005), em especial no caso de dosagens elevadas (Dornas, Oliveira, Rodrigues-das-Dores, Santos, e Nagem, 2008).

Inerente a esta controvérsia está o facto dos vários estudos não seguirem os mesmos métodos e ensaios, assim como os componentes não serem os mesmos.

Neste exemplo está incluído o vinho, tão rico em taninos, mas que, graças à presença do etanol vai aumentar o risco cancerígeno na proporção indireta, ou seja, quanto maior a percentagem de vinho na totalidade de álcool consumido menor será o risco (Faria, 2000; Santos-Buelga e Scalbert, 2000).

No tratamento do cancro estão incluídas substâncias que provocam a morte programada das células tumorais. Em estudos efetuados, descobriu-se que os flavonoides induzem a apoptose nas células HL-60. Estes, juntamente com outros polifenóis, nomeadamente as proantocianidinas, conseguem inibir a resistência das substâncias usadas no tratamento do cancro (Dornas et al., 2008).

Em estudo levado a cabo por Tsuda et al. (2013) em espécies do género *Vaccinium*, verificou-se a correlação entre a atividade antioxidante e a quantidade de polifenóis, notando-se uma forte inibição no crescimento das células de HL-60 conduzindo à apoptose. Essa capacidade não é a mesma para todas as espécies, sendo que na *Vaccinium oldhamii* Miq. a inibição é superior, induzindo a apoptose e a fragmentação de DNA da HL-60 *in vitro*. Também, se constatou numa indução dose-dependente da apoptose do ciclo celular ao se utilizar arando-de-baga-vermelha. No caso de ensaios com mirtilo selvagem, o alvo foi a inibição do crescimento das células do tumor da próstata.

AÇÃO CARDIOVASCULAR

As doenças cardiovasculares são atualmente umas das causas do elevado índice de mortalidade que ocorre no género humano. Ocorre maioritariamente nos países ditos desenvolvidos onde a dieta alimentar é caracterizada pela presença de grande quantidade de gordura em particular colesterol. Isso não parece acontecer em certas regiões de França onde o consumo do vinho está muito enraizado contribuindo para o chamado “paradoxo francês”(Faria, 2000; Santos-Buelga e Scalbert, 2000; Wang, Mehendale, Calway, e Yuan, 2011). Também a toma regular de chá (mais de cinco chávenas por dia) num grupo de noruegueses parece contribuir para um abaixamento da pressão sistólica e colesterol (6-9 mg/dl) contra a toma diária de uma chávena, assim como a redução do colesterol (18-29mg/dl) observada em bebedores de chá em Israel. Tal como estes, vários estudos realizados no âmbito de doenças cardiovasculares (CVD) têm sugerido que as PACs presentes no vinho e no chá estariam relacionados com a oxidação das LDL e com a inibição da agregação plaquetária (Faria, 2000; Santos-Buelga e Scalbert, 2000).

Os “maus hábitos” praticados pela sociedade atual conduz muitas vezes a doenças do foro cardiovascular onde a obstrução progressiva das artérias tem como ultima consequência o enfarto de miocárdio e a morte. Vários fatores de risco poderão ser considerados: o tabagismo, a falta de exercício físico, o colesterol alto, a hipertensão, a diabetes e a obesidade. Como meio de evitá-lo podemos incluir a alimentação onde a ingestão de antioxidantes poderá evitar a progressão da arteriosclerose e a trombose (Silva, 2013).

A aterosclerose (a arteriosclerose mais frequente que atinge artérias de grande e médio calibre) resulta da acumulação de cálcio, colesterol e triglicéridos causando o estreitamento das artérias. Isso acontece devido á presença de macrófagos e de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), que se depositam na camada epitelial e que sofrem fagocitose. É libertado ROS que por sua vez vai provocar danos nas LDL criando um ciclo vicioso. Os macrófagos vão acumulando LDL formando células esponjosas que se vão depositar nas camadas das artérias estreitando-as. Devido á toxicidade das LDL as células esponjosas sofrem apoptose libertando lípidos e proteínas. As células do músculo liso começam então a sintetizar colesterol que juntamente com sais de cálcio precipitam em forma de cristais (Hanson, 2005).

Torna-se por isso importante a inibição da oxidação das LDL. Várias hipóteses se põem, indo desde redução dos radicais livres nos macrófagos, proteção do α -tocoferol na LDL de oxidação causados pelos radicais livres até a regeneração do α -tocoferol ativo graças à doação de átomos de hidrogênio radical livre (Dornas et al., 2008; Faria, 2000).

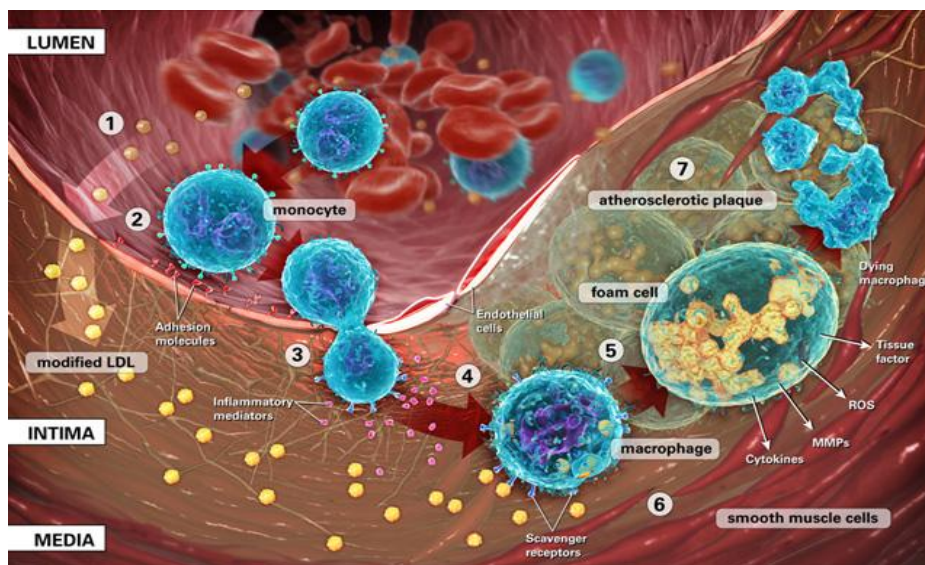


Figura 8- Processo de formação de ateromas. Adaptado de (<http://arteriosclerose.blogspot.pt>)

O epitélio tem uma importância vital ao permitir a manutenção da hemóstase vascular visto que a sua disfunção se caracteriza pela perda da vasodilatação normal e pela vasodilatação contribuída pelo NO na artéria. O NO, um radical livre, é libertado no local da inflamação pelas células do epitélio e por macrófagos ativados. Inibe o crescimento e a contração do músculo liso, a agregação plaquetária, e a adesão de leucócitos ao endotélio (Dornas et al., 2008; Silva, 2012).

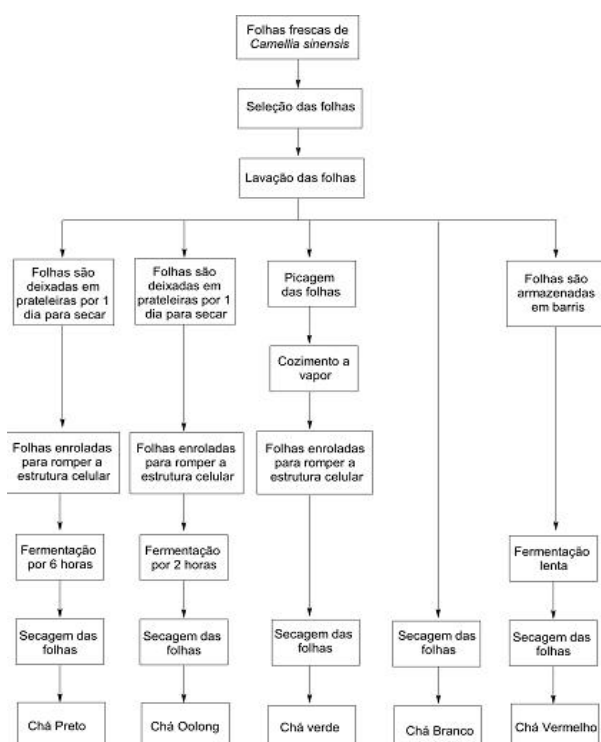


Figura 9 – Processo de obtenção dos vários tipos de chás.
Adaptado de (Costa e Silva, 2011)

A *Camellia Sinensis* abrange como se sabe, múltiplas variedades dependendo do seu processo de obtenção, indo do chá branco (o menos processado) ao chá preto (indiano) passando pelo preto chinês (oolong) e pelo verde (chinês e japonês) não esquecendo do vermelho (também chamado de Pu-erh)(Costa e Silva, 2011) .

O estudo das diferentes variedades permitiu a Dias (2013) constatar que, apesar de a composição ser a mesma, os efeitos cardioprotetores do chá branco não se confirmam.

De facto, ao chá tem sido atribuído propriedades cardioprotectoras ao inibirem a agregação plaquetária através da inibição da lipoxigenase, da ciclooxygenase e AMPc (Dornas et al., 2008; Faria, 2000), resultado do processo anti-inflamatório (Silva, 2013). Também o aumento da produção de NO e a inibição da peroxidação lipídica o tem contribuído (Dornas et al., 2008; Silva, 2012). A absorção do colesterol ao nível do intestino mostra-se reduzida devido á baixa da solubilidade do colesterol que vai facilitar a sua excreção e a dos lípidos totais (Silva,2013).

No estudo realizado por Baborun et al (2012) em relação ao chá preto, os valores dos triglicéridos tiveram um decréscimo de 38,6% nos homens contra 28,6% das mulheres tendo-se observado um incremento nas HDL resultando uma subida na relação LDL/HDL, mas não se verificando alterações significativas nos níveis do LDL e do

colesterol total. Por outro lado, no que respeita ao chá verde observou-se uma proporcionalidade inversa em relação colesterol total e aos triglicéridos.

Com base no paradoxo francês, têm-se efetuado estudos na área cardiovascular tendo Landete (2012) constatado que a toma oral de polifenóis presentes no vinho tinto baixaria a pressão arterial em ratos. A explicação estaria no crêscimo da dose-dependência observada no endotélio pela presença de NO assim como da COX-2, conduzindo a um sinergismo traduzido nos benefícios nesta área.

Também as razões da inibição da oxidação das LDL acima apontadas vão ao encontro dos benefícios apresentados por estes “medicamentos” assim como o aumento da concentração das HDL que se observa quando o vinho tinto é consumido regularmente e de modo moderado (Faria, 2000; Wang et al., 2011). Isso dever-se-á á presença do etanol como estimulante da produção de prostaciclina, um potente vasodilatador e anticoagulante.

Também a propriedade que as PACs apresentam (complexação de iões metálicos, como por exemplo ferro e cobre) contribui para a ação cardiovascular, diminuindo os radicais livres do meio (Dornas et al., 2008; Faria, 2000).

Em relação ao cacau, Landete (2012) menciona que a grande quantidade de polifenóis presentes permite a ativação do NO conduzindo a uma vasodilatação exercendo assim os efeitos cardiovasculares que lhe são atribuído.

Segundo Rusconi e Conti (2010) a toma de 35 gr de cacau diminui oxidação das LDL 2 a 4 h após a sua ingestão. No entanto, se considerarmos o processamento a que o chocolate é sujeito, desde as elevadas temperaturas (as PACs são termolábeis), interações com outros constituintes como as proteínas do leite, assim como a enorme variedade existente em todo o mundo torna-se difícil atribuir ao certo os benefícios para a saúde. Apesar disso, reconhece-se como tendo ação antioxidante, ação antitumoral e ação cardiovascular. Neste caso, pode-se dizer que o responsável é o epicatequina e não a catequina, sendo aquele rapidamente absorvido e detetado no plasma 30 min após a ingestão per os, e atingindo um pico 2-3h depois, regressando á linha de base após 6-7h.

ACÇÃO ANTIDIABÉTICA

A diabetes, considerado como um dos maiores problemas de saúde pública a nível mundial, afetará em 2030 cerca de 366 milhões de pessoas em todo mundo (Haidari, Omidian, Rafiei, Zarei, e Mohamad, 2013; Jiao et al., 2013; Silva, 2013). Classificada como sendo um distúrbio metabólico crónico, a diabetes é caracterizada por hiperglicemia, decorrente da deficiência relativa ou absoluta, na ação e/ou na secreção de insulina, resultando num metabolismo anormal de hidratos de carbono, lípidos e proteínas. Com consequências variadas, entre elas alterações metabólicas, complicações a longo prazo em órgãos alvo (olhos, rim, nervos e vasos) e por lesão das membranas basais, em muito tem contribuído a ciência com constantes estudos nessa áreas.

Na Diabetes tipo I a ausência total da produção de insulina resulta da destruição das células das ilhas de Langerhans enquanto que na Diabetes Mellitus tipo II se observa uma diminuição de insulina assim como uma resistência insulínica podendo advir algumas complicações como hipertensão, hipercolesteremia, aterosclerose, rinopatia, nefropatia entre outros.

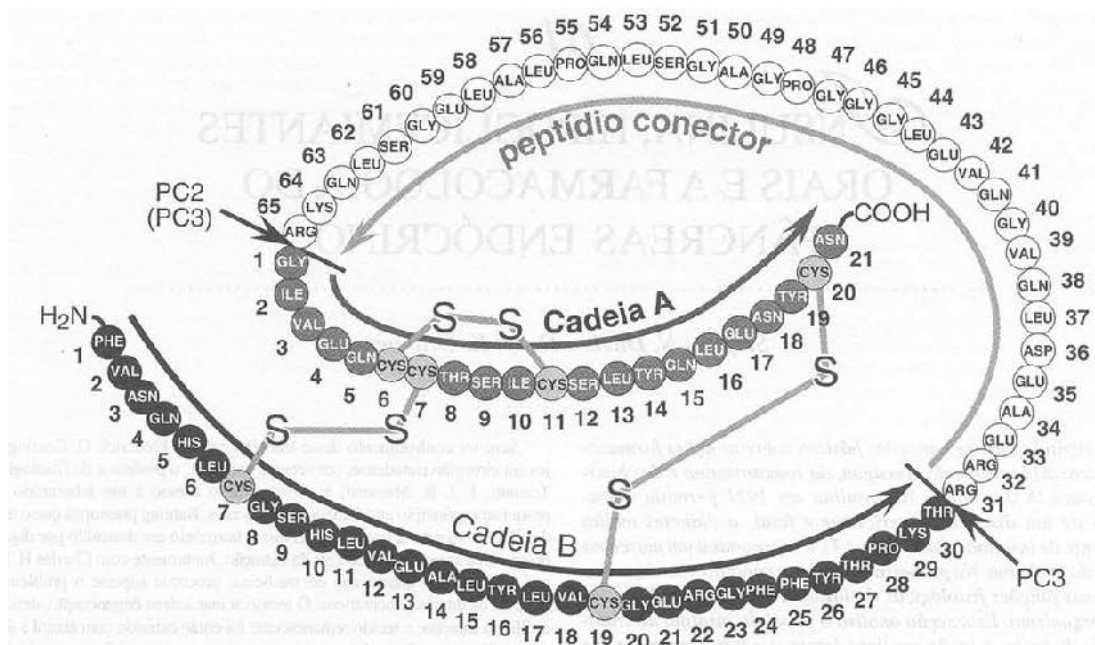


Figura 10- Pró-insulina humana. Adaptado de (Stephen, N. D. e Granner, 2006)

As células sintetizam a insulina que é constituída por duas cadeias de aminoácidos unidas entre si por ligações dissulfeto que, ao sofrer clivagem no reticulo endoplasmático forma a pro-insulina. Ao se dirigir para o aparelho Golgi sofre nova clivagem sendo removidos 4 AA essenciais assim como o péptido C dando origem á insulina que é armazenada em grânulos secretores. Tanto a insulina, como o péptido C e grandes quantidades de pro-insulina (sem qualquer atividade insulínica) são secretadas no sangue, sendo estes degradados pela enzima insulinase no fígado e nos rins. A glucose ao ser ingerida vai induzir a libertação de hormonas gastrointestinais e estimular a atividade vagal levando á secreção de insulina. A sua degradação ocorre principalmente no fígado mas também nos rins e músculos, sendo que 50% da insulina do fígado não alcança a circulação geral. Desempenha um papel importante na utilização e armazenamento da glucose, AA e ácidos gordos assim como na degradação de glicogénio, lípidos e proteínas (Guyton, 1992).

A insulina liga-se a uma proteína recetora da membrana ativando-a. Esse recetor é constituído por 2 subunidades situadas fora da membrana e 2 subunidades que penetram dentro da membrana, ocorrendo uma autofosforilação transformando estas subunidades em protéases quinase levando á fosforilação de outras enzimas. Após essa fixação, as membranas das células musculares, adiposas e outras, tornam-se permeáveis á glucose, facilitando a sua entrada sendo imediatamente fosforilada. Junto com a glucose, também se observa a entrada de AA, ião potássio, magnésio e fosfato. No entanto, essa permeabilidade é baixa quando o músculo está em repouso, exceto quando estimulada pela insulina ou quando é efetuado exercício moderado ou intenso (Guyton, 1992).

Quando existe um consumo elevado de carboidratos, a glucose provoca uma rápida secreção de insulina o que leva a uma rápida captação, armazenamento e utilização de glucose em especial pelos músculos, tecido adiposo e fígado.

A utilização de grandes quantidades de glucose ocorre também algumas horas após as refeições devido à quantidade elevada de insulina secretada pelo pâncreas permitindo um rápido transporte de glucose para o interior das células musculares, onde é armazenada sob a forma de glicogénio sendo este mais tarde utilizado como fonte de energia (Guyton, 1992).

A insulina, ao inibir a fosforilase hepática, vai impedir a degradação do glicogénio em glucose, ao mesmo tempo que aumenta a captação da glucose do sangue pelas células hepáticas graças á glicoquinase. Como resultado temos uma quantidade aumentada de glicogénio no fígado, que irá ser utilizada quando a disponibilidade de glicemia desce, sendo transformado em glucose e entrando novamente no circuito sanguíneo impedindo a descida demasiado acentuada desta (Guyton, 1992).

No caso de níveis baixos, por exemplo após uma refeição, o pâncreas reduz a produção de insulina e a síntese de glicogénio cessa. Este é clivado em glucose-fosfato pela ação da fosforilase tornando-se disponível no sangue a glucose sob a forma livre (Guyton, 1992).

Por outro lado, a glucose em excesso disponível no fígado, é degradado em piruvato (via glicolítica) e por sua vez em acetil-coenzima A. A acetil-CoA carboxiase é ativada formando malonil-CoA levando á síntese dos ácidos gordos e formando os triglicéridos indo para o sangue sob a forma de lipoproteínas. A lipoproteína lípase, sob a ação da insulina, é ativada nas paredes do tecido adiposo convertendo-os em ácidos gordos sendo absorvidos pelo tecido adiposo e convertidos de novo em triglicéridos (Guyton, 1992).

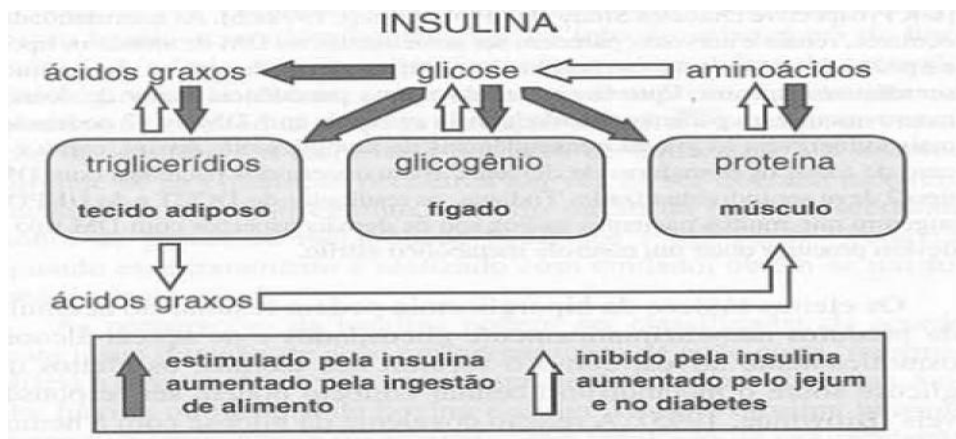


Figura 11- Ação da insulina. Adaptado de (Stephen, N. D. e Granner, 2006)

A Diabetes Mellitus tipo II é caracterizada pela hiperglicemia, alteração dos lípidos, carboidratos e proteínas. É uma patologia que aumenta com a idade onde existe uma deficiência de insulina e um aumento de resistência. Pelo que já foi explanado podemos dizer que o DM tipo II apresenta um aumento de produção hepática de glucose,

redução de captação periférica de glicose e diminuição da conversão de glicose em glicogénio no fígado (Stephen, N. D. e Granner, 2006).

Considerando que se trata duma doença crónica e como tal requerendo um dispêndio de recursos monetários consideráveis, é natural e expectável a procura de novas soluções. A melhoria de qualidade de vida nos diabéticos passa, numa fase inicial, pela alteração do estilo de vida com a prática de exercício e com adaptações no regime alimentar. Nesse aspeto se inclui a utilização de certas plantas e seus derivados, muitos deles já de uso milenar sendo estudados inclusive pela medicina chinesa e pela medicina ayurvédica.

Nesses parâmetros se inclui a *Cinnamomum* com as suas 300 variedades donde apenas 4 são utilizadas para obter a especiaria canela, sendo as espécies *Cinnamomum zeylanicum* e *Cinnamomum aromaticum* as mais estudadas (Ranasinghe et al., 2012).

A canela apresenta na sua composição, entre outros, ácido cinâmico, cumarina, aldeído cinâmico e PACs tendo este demonstrado ser o responsável pelo efeito hipoglicemiante da canela. Os PACs intervêm na sinalização da insulina, no transporte da glucose para os adipócitos, na síntese de glicogénio e na captação da glucose (Cheng et al, 2012).

Num estudo *in vivo* levado a cabo por Cheng et al (2012), e após 12 semanas, os ratos apresentaram um valor de glucose em jejum de 200 mg/dl. Foi administrado Metformina (300 mg/kg) e extrato de canela (CE) (500, 300 e 100 mg/kg), observando-se neste caso uma diferença de 18,9%, 14,6% e 0,3% respetivamente 6h após a toma oral de CE.

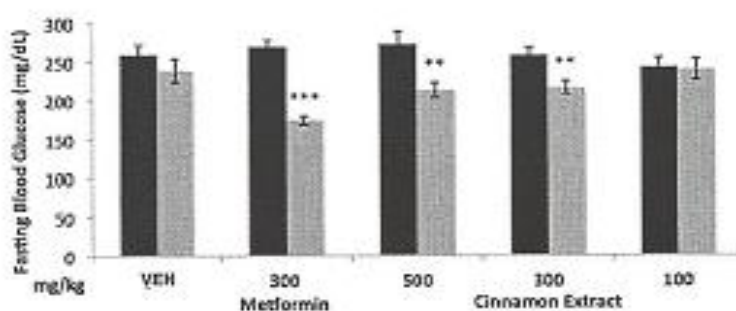


Figura 12- Efeito de administração de CE em ratos diabéticos induzidos no tempo 0h (barras pretas) e 6 h depois (barras cinzas). Adaptado de (Cheng et al., 2012)

No mesmo estudo, procurou-se também estudar o efeito do CE na produção de glucose, tendo-se observado que apenas no caso de uma dose de 25 $\mu\text{g/ml}$ é significativa.

In vitro foram utilizadas células tratadas com Dex-cAMP². Foram administradas 10 ng/ml de insulina, 2 ng/ml de metformina, e 25, 10, 5 e 1 $\mu\text{g/ml}$ de CE durante 8h afim de promover a gliconeogénese e a expressão de PEPCK e G6Pase, tendo-se apenas observado valores significativos para 25 $\mu\text{g/ml}$.

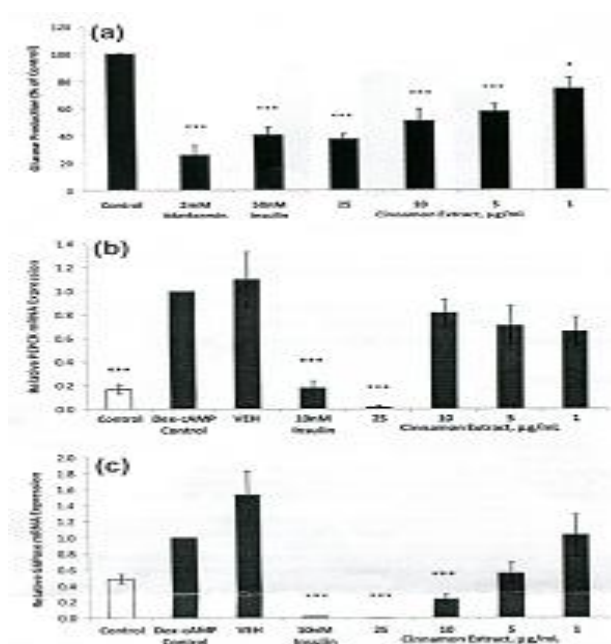


Figura 13- Inibição de (a) produção de glucose (b) PEPCK (c) G6Pase. Adaptado de (Cheng et al., 2012)

Segundo Cheng (2012) o CE diminui a glucose em jejum através da inibição da produção de glucose hepática com a inibição de PEPCK e de G6Pase. Regulados pela insulina, o PEPCK é uma enzima reguladora da transcrição da gluconeogenese hepática e a G6Pase transformadora da glucose-6-fosfatase em glucose no final da gluconeogenese. Enquanto esta mostrou uma diminuição da sua concentração com a diminuição da produção de glucose, já o PEPCK apenas apresentou uma inibição para 25 $\mu\text{g/ml}$ não sendo a sua concentração dependente. Este estudo deveu-se ao facto destas duas enzimas estarem associadas á resistência á insulina, uma das características da DM tipo 2, o que de certo modo parece corresponder.

² Dex-cAMP - 500 nM dexametasone com 0,1 mM 8-CTPcAMP

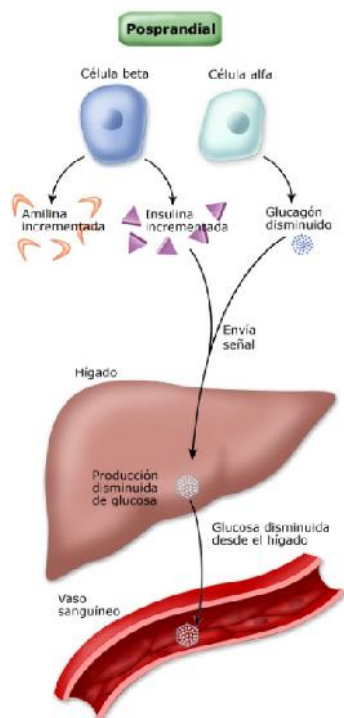


Figura 14 - Efeito da amilina.
Adaptado de (www.dtc.ucsf.edu)

Outro indicador presente na DM tipo 2 é a amilina (HIAPP). Trata-se dum péptido hormonal de 37 resíduos, secretado juntamente com a insulina, a partir das células dos Ilhéus de Langerthans. É eliminado nos rins por peptidases mas não detetado na urina. Com mecanismo semelhante ao da insulina, e funcionando em sinergia, adquire um papel importante na regulação do metabolismo da glucose ao retardar o esvaziamento gástrico e impedindo picos pós-prandial nos níveis de glucose no sangue. Encontrados nos pacientes com DM, a sua acumulação vai provocar alterações nas células do pâncreas (Jiao et al., 2013), a qual poderá efeitos tóxicos e até poder causar apoptose das células em últimas instâncias. Assim, é compreensível que no tratamento e prevenção da DM se procure inibir a formação de tais acumulações inclusive com alterações conformacionais.

Também a presença de certos componentes poderão contrariar essa acumulação tais como os iões de zinco e até polifenóis presentes por exemplo, na canela. Segundo Jião et al (2013) os PACs presentes apresentam de facto essa capacidade. Trata-se de PACs do tipo A que ao interagir com a HIAPP atrasa a formação da sua estrutura secundária, inibindo a formação de toxinas.

Segundo ensaios realizados, verificou-se que as cadeias de HIAPP na presença de 0,26 µg/ml de CE fragmentaram-se, não se observando qualquer cadeia na concentração de 26 µg/ml, o mesmo acontecendo no caso de PACs, ao contrario na presença dos outros componentes que se manteve invariável. No caso de adição ser de 30 µg/ml de CE ou de PACs a sua estrutura conformacional forma-se 6 a 8 h respetivamente contra as 4h de incubação na ausência de aditivos. No tempo 0h a HIAPP sofre conformação em folha em 39,5% contra 31,5% e 13,6% na presença dos 30µg/ml de CE e PACs. Após 24h de incubação os valores passam a 53,6%, 44,0% e 38,4% (Jiao et al., 2013).

É de realçar que a canela apresenta uma grande quantidade de PACs (8,1g/ 100g de alimento) em comparação com o chocolate, as uvas ou até as maçãs (141mg/100g). No entanto a sua utilização na alimentação tem sido apenas como uma simples especiaria e como tal utilizada nas mais ínfimas quantidades (Cheng et al., 2012).

O chá-verde tem-se mostrado ser um possível agente junto dos diabéticos ao diminuir os níveis de glucose no sangue devido á presença de catequinas, levando a um aumento da ação antioxidante e por consequência um decréscimo de stress oxidativo (Haidari et al., 2013). Isso traduz-se numa diminuição dos níveis de glicose no sangue já que as células do pâncreas, responsável pela produção da insulina estão intimamente relacionadas com o stress oxidativo (Dornas et al., 2008).

Vários marcadores são utilizados como indicadores da diminuição dos valores da glicose no sangue. Um deles é a glutathione (GSH), cujo incremento no fígado dos ratos a quem se administrou extratos de chá-verde, seria responsável pela inibição da peroxidação lipídica (Dornas et al., 2008).

Outro indicador seria TBARS, resultado da peroxidação lipídica, e encontrado no fígado, rins e coração dos ratos diabéticos. Verificou-se que, ao administrar epicatequina às ditas cobaias esta diminuía ao mesmo tempo que havia um incremento de concentração de hidroperóxidos, além da superóxido dismutase (SOD) o que os aproxima dos valores apresentados pelos animais controlos (Dornas et al., 2008).

Noutros estudos realizados com ratos diabéticos, e onde foi administrado um suplemento de epicatequina de 15 e 30 mg/kg, observou-se um aumento de catalase, SOD e glutathione peroxidase no fígado, rim e coração (Haidari et al., 2013).

Groups	Glucose (mg/dL)	%Change
Normal control	153.16 ± 12.73	-
Normal+green tea (100mg/Kg)	160.16 ± 20.98	+ 4.57%
Normal+green tea (200mg/Kg)	152.6 ± 11.64	- 0.36%
Diabetic control	299.14 ± 83.11	-
Diabetic+green tea (100 mg/Kg)	284.11 ± 89.14	- 5%
Diabetic+green tea (200 mg/Kg)	182.50 ± 41.20*	- 39%*

Tabela 4- Efeito de suplementos de extrato de chá verde nos níveis de glucose no sangue. Adaptado de (Haidari et al, 2013)

A fim de se confirmar tais fatos, realizaram-se estudos em ratos diabéticos onde verificou-se que a dose de 200mg/kg de extratos de chá verde tomada oralmente, reduz em 39% os valores da glucose, enquanto que 100mg/kg só diminui 5% comparado com um grupo de controlo onde os valores se mantiveram praticamente invariáveis (menos que 5%) (Haidari et al., 2013).

Em relação á capacidade antioxidante, observou-se um abaixamento em relação ao grupo de controlo, mas com a dose de 200 mg/Kg nota-se um incremento. No entanto, a capacidade antioxidante na dose de 100 mg/Kg mantem-se inalterada.

Este estudo realizado por Haidari et al. (2013) confirma a proporcionalidade direta entre a concentração da glicose com a peroxidação lipídica e a inversa com a actividade antioxidante, permitindo relacionar a diabetes com o stress oxidativo.

Noutros estudos onde se utiliza (-)epicallocatequina 3-galleate e não extractos a confirmação da redução dos níveis de glucose no sangue é positiva, assim como o colesterol total, os trigliceridos e o LDL (Silva, 2013). Apesar de todos os estudos realizados, chega-se á conclusão que o mecanismo de ação que medeia a diabetes ainda não é totalmente conhecido. No entanto, pode-se afirmar que os polifenóis não incrementa a secreção da insulina, mas diminui a resistencia da insulina e melhora a sensibilidade á mesma (Silva, 2013).

PREVENÇÃO DE INFECÇÕES DO TRACTO URINÁRIO

As infecções do trato urinário (ITUs) em especial das vias baixas não complicadas (cistite) sempre tiveram uma grande prevalência na vida da mulher, isso devido às suas características fisiológicas já que o menor comprimento da uretra e a sua proximidade do ânus favorece a contaminação. Outros fatores como a idade, gravidez e mudanças hormonais, atividade sexual assim como doenças subjacentes (diabetes) podem aumentar o risco do reaparecimento de tais infecções. Cerca de 50% das mulheres sofrem de um episódio de cistite ao longo da sua vida e 30% apresentam recorrências com as consequências que advém de tal fato, podendo ser acometidas de cistite aguda três vezes no espaço de 12 meses ou dois nos últimos seis meses. Essas infecções recorrentes podem acontecer nas primeiras semanas do surgimento do primeiro episódio, resultado da persistência do MO responsável ou devido a uma nova reinfeção. Em qualquer dos casos, a prescrição inadequada de um AB, o seu incumprimento terapêutico, ou qualquer anomalia fisiológica aliados aos fatores de risco decorrentes do aparecimento de ITUs fazem destas infecções as segundas mais frequentes. Por essa razão, a busca de alguma terapia alternativa toma uma certa relevância, já que a resistência aos AB normalmente prescritos é um problema real e que apenas resolve o imediato deixando de fora o objetivo primordial nestes casos, o de redução do número de episódio de ITUs.

Assim sendo, o recurso à utilização de plantas direcionadas para o problema das infecções urinaria poderá ser uma boa alternativa onde a ingestão de preparados à base de plantas medicinais que apresentem atividade diurética irá favorecer a diurese e a expulsão de núcleos de cristalização, bactérias e outros agentes patológicos (Cunha, 2010).

As ITUs não complicadas das vias baixas são, na maioria dos casos, causadas por enterobactérias provenientes da flora intestinal onde o agente etiológico mais frequente é a *Escherichia coli* (46,4-74,2%), seguido de *Proteus mirabilis* (4,7-11,9%) e *Klebsiella sp.*(6,0-13,45%) entre outras (Linhares, Raposo, Rodrigues, e Almeida, 2013; Teixeira, 2012).

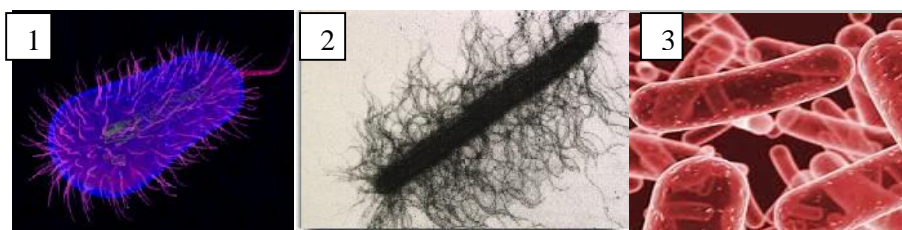


Figura 15- Bactérias do ITUs: E.coli. Adaptado de (<http://quipronat.files.wordpress.com/2009/10/e-coli.jpg>), Proteus mirabilis. Adaptado de (<http://www.gefor.4t.com/bacteriologia/proteusmirabilis.html>), Klebsiella spp. Adaptado de (<http://www.bioquell.com/solutions/klebsiella-outbreak>)

Devido á anatomia da mulher, essas enterobactérias presentes na região periuretral vêm a sua ascensão até á bexiga facilitada. No entanto, o próprio fluxo urinário de pH ácido aliado às suas propriedades antibacterianas e á ação da IgA secretora e dos polimorfonucleares da superfície vesical produz a eliminação das bactérias evitando em muitos casos a ITUs (Zambon produtos farmaceuticos, 2011).

Patologia	Sintomatologia	MO
Bacteriúria assintomática	Ausência de sintomas	<i>E. coli</i>
Cistite aguda não complicada	Disúria, Urgência miccional, Dor supra-pubica Piúria frequente Hematúria ocasional	<i>E. coli</i> <i>Proteus</i> <i>Klebsiella</i>
Uretrite	Algúria Corrimento purulento	<i>Chlamydia trachomatis</i>
Pielonefite aguda não complicada	Dor de rins, febre e arrepios, hematúria, leucocitose	<i>E. coli</i> <i>Proteus</i> <i>Klebsiella</i>

Tabela 5 – Classificação dos ITUs. Adaptado de (Grabe et al, 2009)

Quando estes processos de eliminação não se realizam, as bactérias iniciam o processo de colonização, reproduzem-se e principia o processo de infecção.

Assim, quando há colonização do epitélio anogenital mas sem lesão e inflamação, as bactérias são eliminadas por arrasto pela urina dando-se o nome de bacteriúria assintomática.

No caso de lesão tissular, inicia-se um processo inflamatório, com sintomatologia dolorosa, a que se chama cistite, confirmado em laboratório para valores superiores a 10^5 unidades formadoras de colónias (UFC) por ml de urina.

A bactéria *E.coli.*, a mais frequente, é originária da flora fecal e tem capacidade de adaptação especial aderindo ao epitélio do trato urinário através de estruturas proteicas específicas, existentes á sua superfície, as fimbrias (Gupta et al., 2011; Sousa, 2000), libertando ainda toxinas (hemolisinas).

Essas estruturas podem ser de dois tipos:

-Fimbrias de tipo 1 ou manose-sensível: presente em quase todas as estirpes de *E.coli*, são sensíveis á manose, e podem ser inibidas pela frutose.

-Fimbrias tipo P ou manose-resistente: também chamadas de supercabeludas, ligam-se aos recetores -D-galactose (1-4) -D-galactose e não são inibidas pela frutose ou a manose .

Tem-se observado um aumento de *E.coli* resistentes á -lactamase de largo espectro em especial em doentes com mais de 60 anos, o que acarreta um novo desafio á classe científica.

Perante esse quadro, compreende-se a opção da utilização de alternativas á anti-bioterapia, nomeadamente a fitoterapia, com a utilização de substâncias capazes de atuar a nível das fimbrias, assim como, com a ingestão de preparados que apresentem atividade diurética que favoreçam a diurese e a expulsão de núcleos de cristalização, bactérias e outros agentes patológicos (Cunha, 2010; Teixeira, 2012).

Neste caso se inclui o Arando-de-baga-vermelha (cranberry em inglês), que tem revelado o seu expoente máximo na área da urologia e onde as suas propriedades têm demonstrado serem as mais eficientes.

Cranberry tem na sua composição cerca de 88% de água e o restante uma mistura de componentes orgânicos como a glucose, frutose, ácidos orgânicos, (ácido cítrico, málico, quinico e benzoico) assim como polifenóis (taninos do tipo A e B) (Guay, 2009; Teixeira, 2012).

As PACs estão em maior quantidade (10 a 20%), sob a forma de trímero A, dímero A e dímero B (Guay, 2009).

Organic acids	Flavonoids	Iridoid glycosides	Anthocyanidins
Benzoic acid	(-)-epicatechin	Monotropein	Peonidin ^b
O-hydroxybenzoic acid	Catechin	6,7-dihydromonotropein	Cyanidin ^b
M-hydroxybenzoic acid	Quercetin ^a	Coumaroyl	Pelargonidin ⁱ
P-hydroxybenzoic acid	Methoxyquercetin ^b		Petunidin ⁱ
2,3-dihydroxybenzoic acid	Myricetin ^c		Proanthocyanidins (trimer A-type, dimer A-type, dimer B-type)
Trans-cinnamic acid	Methoxymyricetin ^d		
O-hydroxycinnamic acid	Dimethoxymyricetin ^e		
3-O-P-hydroxycinnamoyl ursolic acid	Prunin ^f		
O-phthalic acid	Phloridzin ^g		
Vanillic acid			
P-coumaric acid			
Ferulic acid			
Caffeic acid			
Sinapic acid			
Trans-resveratrol			
Quinic acid			
Malic acid			
Shikimic acid			
Citric acid			

a Including the 3-β-galactoside, 3-β-glucoside, 3-α-xylopyranoside, 3-α-arabinopyranoside, 3-α-arabinofuranoside, 3-rhamnopyranoside, 3-O-(6''-p-coumaroyl)-β-galactoside and 3-O-(6''-benzoyl)-β-galactoside forms.

b Including the pentoside, 3-α-xylopyranoside and 3-β-galactoside forms.

c Including the 3-β-galactoside, 3-α-xylopyranoside and 3-α-arabinofuranoside forms.

d Pentoside form.

e Hexoside form.

f Naringenin 7-glucoside.

g Phloretin 2'-O-glucose.

h Including the 3-O-arabinoside, 3-O-galactoside and 3-O-glucoside forms.

i Minor component.

Tabela 6— Constituintes do arando-baga-vermelha. Adaptado de (Guay, 2009)

O principal efeito farmacológico estudado tem sido em relação às ITUs, onde a inibição da aderência da E.coli ao epitélio urogenital tem demonstrado ter um papel primordial na prevenção das ditas infecções.

Inicialmente julgava-se que a redução do poder patológico e por isso da inibição do crescimento bacteriano, estaria ligado ao aumento da acidez da urina devido ao conteúdo em ácidos orgânicos presentes no arando. No entanto, tal suposição mostrou-se não ser real, pois a quantidade necessária de ingestão de sumo de arando que levaria ao ácido hipúrico, resultante do metabolismo do ácido benzoico e do ácido quinico, a fim de ter um papel bacteriostático, teria de ser bastante elevada (Guay, 2009).

No entanto a hipótese de o cranberry ter um papel importante na prevenção de ITUs não foi posta de parte, pelo que têm sido realizados vários estudos.

Segundo Guay (2009) vários estudos foram realizados em relação á aderência ou não de bactérias (*E.coli*, *Proteus sp.*, *Klebisella sp.*, *Enterobacter spp.* e *Pseudomonas aeruginosas*) responsáveis não só pelas ITUs como por outro tipo de infeções. Constatou-se que, no caso da *E.coli*, a diferença era mais pronunciada quando aplicada às ITUs, assim como a redução é mais elevada quando existe uma pré-adição do produto.

Noutros estudos, o alvo foi quantificar a percentagem ótima a administrar. Segundo Haesaerts (2010) a quantidade de 300 ml por dia, tomada na forma de sumo, reduz de modo significativamente a bacteriemia e a piúria causada por *E. coli*. Esses 300 ml correspondem a 36 mg de PACs. Nos mesmos estudos, constatou-se que a diminuição da aderência da dita bactéria depende da dose de PACs, dose essa que poderá estar entre 36 mg e 108 mg de PACs. A dose ideal será a mais baixa, tomada duma vez, sendo esta a que melhor oferece proteção. No entanto, em caso de necessidade poderá ir até á dose de 36 mg duas vezes ao dia.

Esses resultados vão de encontro ao preconizado por Gupta et al. (2011) onde uma dose entre os 10 e os 50 µg/ml leva a um decréscimo de 70% de bacteriemia. A ação anti aderência da PACs irá manter-se na urina até 10 h após a ingestão do sumo do arando-baga-vermelho. Esses estudos foram efetuados quer em *E.coli* sensíveis quer em *E.coli* resistentes.

No entanto, segundo outros autores (Hisano, Bruschini, Nicodemo, e Srougi, 2012) esse tempo é aumentado para as 12 h, sendo o pico máximo entre as 3-6 horas após a toma. Segundo (Hisano et al., 2012) após a toma de 1200 mg de sumo de arando apenas foram encontradas na urina antocianidinas e PACs de baixo PM, isso devido ao fato de moléculas muito extensas não serem absorvidas intactas no trato gastrointestinal

(GI), ao contrário dos dímeros e dos trímeros. Isso vai permitir uma maior tempo de permanência quer no colon quer no trato urinário levando a uma melhor atuação nas infecções.

O mecanismo de não aderência a que nos referimos é portanto, segundo estudos (Guay, 2009; Gupta et al., 2011), devido, por um lado, a constituintes de baixo PM (frutose, ácido quínico, ácido cítrico, ácido málico e vitamina C) que inibem as bactérias com fimbrias tipo1 (inibidas pela frutose), por outro às PACs que atuam sobre as *E. coli* com fimbrias tipo P.

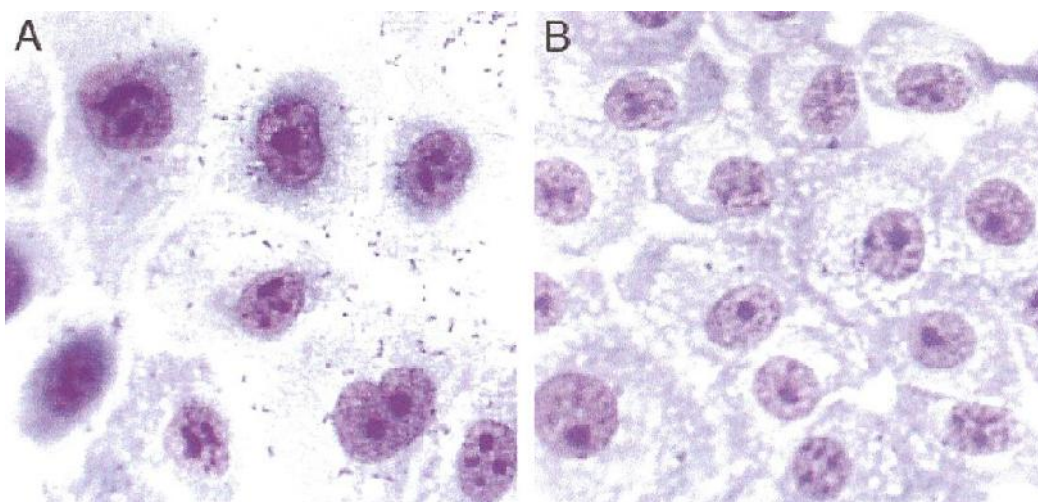


Figura 16-Cultura de células vesicais e *E.coli* A) sem a presença de extrato de arando, B) na presença de extrato de arando. Adaptado de (Gupta et al., 2011)

As PACs bloqueiam a aderência das fimbrias tipo P às células epiteliais evitando a colonização por parte da *E. coli*. talvez devido á sua adstringência (Gupta et al., 2011). Atuam também como análogos dos recetores das células do uroepitelio às fimbrias tipo P, bloqueando-os. A configuração estrutural da superfície do MO é alterada, com os pilis tornando-se mais curto (de 148 para 48 nm) e densos (Guay, 2009), reduzindo deste modo a força de ligação e resultando numa inibição irreversível (Guay, 2009; Gupta et al., 2011).

ESTUDO (ANO)	RESULTADOS
Sobota (1984)	Resultados positivos do efeito do sumo fresco não diluído sobre a inibição da aderência de <i>E.coli</i> a células uroepiteliais e orais.
Schmidt and Sobota (1988)	O sumo de arando pode inibir a aderência bacteriana de <i>E.coli</i> uropatológica e de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Zafriri et al (1989)	O sumo de arando contém 2 componentes que inibem a aderência da <i>E.coli</i> uropatogenica ao uroepitelio: a frutose que bloqueia as fimbrias tipo 1 e um composto polimerico que inibe a aderências das fimbrias tipo P
Ofek et al (1991)	Só o sumo do género <i>Vaccinum</i> contém a substancia que inibe as estirpes de <i>E.coli</i> com fimbrias tipo P
Ahuja et al (1998)	O concentrado de arandos bloqueia as fimbrias tipo P de <i>E.coli</i> uropatologica e inibe a sua síntese. Provoca um alongamento da bactéria depois do contacto continuado do concentrado de arandos com estas bactérias.
Howel et al (1998)	PACs são os compostos dos arandos que bloqueiam as fimbrias tipo P de <i>E.coli</i> uropatogenica e inibem a sua adesão ao uroepitélío.
Lui et al (2006)	Confirma a alteração da síntese de fimbrias tipo P e a inibição da aderência de <i>E.coli</i> pelas PACs

Tabela 7- Conclusões dos principais estudos experimentais realizados com Cranberry. Adaptado de (Zambon produtos farmaceuticos, 2011)

Há também a considerar a presença da vitamina C (200 mg/kg nos frutos frescos), que como se sabe, apresenta um papel preponderante no sistema imunitário, e na acidificação da urina devido á libertação de óxido nítrico (substância que inibe o crescimento da *E.coli*) (Zambon produtos farmaceuticos, 2011).

Perante tal quadro, podemos concluir que a ação do arando-baga-vermelha contra as infecções urinárias não se deve apenas a um constituinte mas um conjunto deles que atuam de modo sinérgico.

Ao analisar outros sumos de frutos também com taninos na sua composição, verificou-se que tanto as uvas, as maçãs, chá, ou cacau não mostram efeitos de não-aderência visto só terem PACs tipo B (Haesaerts, 2010).

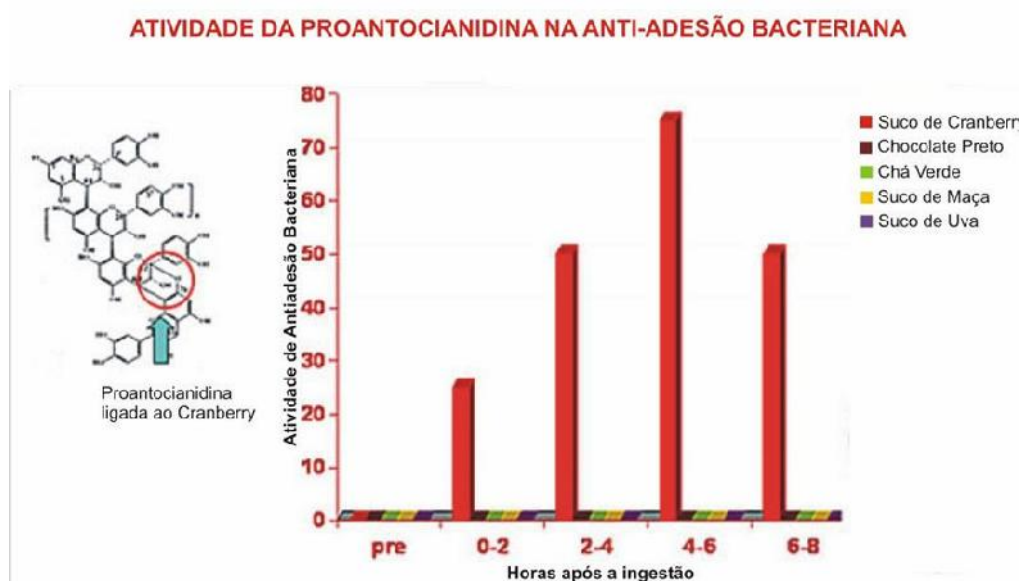


Figura 17- Atividade de anti-adesão bacteriana das PACs presentes no *Cranberry* e noutros alimentos. Adaptado de (www.lemnifarmacia.com.br)

PROTECTOR DA PELE

A pele é o maior órgão do corpo humano e como tal está sujeito a constantes agressões pelo meio que o rodeia. Isso torna importante que a pele se encontre íntegra já que uma das suas funções é a de proteção contra contaminantes, MO, exposição a radiações. Como tal torna-se particularmente indefesa contra a formação de ROS e de radicais livres.

Por essa razão a ação antioxidante observada nas PACs constitui uma das propriedades primordiais na proteção da pele.

Outra propriedade é a da formação de complexo tanino-proteínas e/ou polissacarídeo. Assim, ao formar uma camada protetora sobre a pele, evita a perda de fluidos evitando ao mesmo tempo a diminuição das agressões externas. Deste modo, o processo de cura de feridas e queimaduras ou qualquer tipo de inflamação é facilitado e o processo de regeneração acelerado (Castejon, 2011; Cunha, 2005; Simões et al., 2003).

Com aplicação a nível da pele encontra-se o extrato de proantocianidinas das sementes de uva (GSPE), funcionando como adjuvante na proteção dos raios solares. Segundo Lockwood (2007) um por cento de GSPE aplicado 30 minutos antes da exposição solar protege nove por cento a pele dos radicais livres. Também na mulher com hiperpigmentação a redução é observada tendo um máximo, seis meses depois.

Noutros estudos onde o interveniente é a *Camellia sinensis*, o efeito antibacteriano é levado em linha de conta, malgrado o mecanismo de ação não ser totalmente conhecido (Sharma, Gupta, Sarethy, Dang, e Gabrani, 2012).

No entanto, o chá tem vindo a ser aplicado, ao longo dos tempos, nas mais variadas infeções da pele, sendo a tendência a continuação do seu uso já que, a utilização dos AB para esse fim acarreta muitas vezes problemas de resistências, efeitos adversos e até contraindicações. No teste de difusão dos discos em gelose ou método de Kirby-Bauer, os *Staphylococcus epidermis*, *Micrococcus luteus*, *Brevibacterium linens*, *Pseudomonas fluorescens* e *Bacillus subtilis* (bactérias responsáveis por doenças de pele) apresentaram um halo de inibição de 7 mm a 20 mm (Sharma et al., 2012).

Em relação ao mecanismo de ação várias hipóteses se põem, sendo uma delas a da alteração da adesão da bactéria á célula devido ao “estrago” que a *C.sinensis* provoca

na membrana citoplasmática da bactéria (Sharma et al., 2012). Deste modo, a *C.sinensis* funcionaria como um forte agente anti adesivo (uma das três propriedades das PACs). Outra hipótese seria a que aumentaria a espessura da epiderme assim como alteraria a atividade da dihidrofolato reductase (DHFR³) (Sharma et al., 2012).

Nos vários estudos realizados entre os diferentes tipos de chá, chegou-se á conclusão que o chá não fermentado (chá verde) é, no que respeita á sua atividade contra as bactérias patológicas da pele, mais eficiente que o fermentado (chá preto)(Sharma et al., 2012). A atoxicidade está também assegurada para valores de MIC inferior a 500µg/ml.

OUTRAS AÇÕES FARMACOLÓGICAS

Sempre segundo as três propriedades indicadas acima, podemos atribuir ás proantocianidinas outras ações farmacológicas tais como proteção a nível estomacal onde o complexo tanino-proteína forma uma camada protetora permitindo deste modo diminuir os incomodos causadas pela úlcera gástrica (Castejon, 2011; Cunha, 2005; Simões et al., 2003).

Também a nível da camada bucal observa-se a ação dos taninos ao inativar a glicosiltransferase (enzima extracelular produzida por *Streptococcus mutans* e *Streptococcus sobrinus*). Estas não aderem á superfície dos dentes não permitindo a formação da placa dental, cáries ou inflamação da gengiva (gengivite) (Cunha, 2005; Simões et al., 2003).

São-lhe ainda atribuídos aplicações no tratamento de diarreias, como diurético, antisséptico, hemostático e até propriedades como antídoto nos envenenamentos a metais pesados e alcaloides (Cunha, 2005)

³ DHFR- enzima utilizada pela bactéria na síntese de purinas e pirimidinas

CONCLUSÃO

O Homem desde sempre se apercebeu da importância da alimentação como parte integrante do seu dia-a-dia com vista á cura de doenças a que se encontra sujeito. Nos primórdios, começou pela simples observações dos benefícios que certas plantas pareciam trazer (e que alguns habitantes de certas regiões mais recôndidas ainda se praticam) mas esta depressa se tornou em algo mais concreto á medida que a ciência evoluiu. Esses benefícios encontram-se bem presentes em algumas plantas e frutos (e seus derivados), que procurei aflorar neste meu trabalho.

Apenas foquei cinco plantas: *Camellia sinensis* L, *Cinnamomum* L, *Vaccinium macrocarpon*, *Theobroma cacao* L e *Vitis vinífera* empregues na prevenção e na cura de algumas patologias do mundo atual. A escolha de tais plantas adveio do conhecimento dos seus componentes onde se destacam os polifenóis, em particular as PROANTOCIANIDINAS presentes em grande quantidade. O uso de tal composto como antioxidante tem mostrado ser o responsável para a utilização na prevenção cardiovascular, na diabetes, nas infeções urinárias e até nalguns tipos de cancro entre outros.

Ao estudarmos as aplicações das Proantocianidinas temos sempre que considerar as várias ligações, simples e duplas, a nível estrutural, a complexação taninos-proteína e a complexação taninos-iões metálicos assim como a capacidade de captação de radicais livres.

Sendo a presença dos radicais livres responsável por todos os processos internos no organismo humano, ao utilizar os polifenóis na ajuda da sua captação e na regeneração dos tecidos vai permitir o prolongamento da vida, lutando no combate de certas doença assim como no processo de envelhecimento que todo o homem sofre resultado da oxidação e perda de poder de regeneração das células.

Também no processo da diabetes as proantocianidinas intervêm através de vários mecanismos entre eles a sinalização da insulina, transporte da glucose, na síntese de glicogénio e na captação da glucose, permitindo obter um efeito hipoglicemiante (Cheng et al., 2012).

A nível de xenobióticos é de salientar o seu papel importante na prevenção nas infeções urinarias ao evitar a adesão de MO ao epitélio urogenital permitindo a diminuição do uso de AB tão prejudiciais á saúde.

È de salientar que as Proantocianidinas não atuam isoladas mas sim de modo sinérgico com todos os outros constituintes presentes as plantas utilizadas.

Muitas mais aplicações se pode atribuir às Proantocianidinas e muitas mais estão por descobrir devendo para isso ser necessário efetuar mais estudos.

BIBLIOGRAFIA

- Bahorun, T., Luximon-Ramma, Neergheen-Bhujun, V. S., Gunness, T. K., Googoolye, K., Auger, C., ... Aruoma, O. I. (2012). The effect of black tea on risk factors of cardiovascular disease in a normal population. *Preventive medicine*, 54 Suppl, S98–102. doi:10.1016/j.ypmed.2011.12.009
- Barata, J. (2008). *terapêuticas alternativas de origem botânica*. lider-edições técnicas,lda.
- Bustamante, S. Z., e Tenorio, A. T. (2013). Efecto de la fermentación sobre la actividad antioxidante de diferentes clones de cacao *Revista Cubana de Plantas Medicinales.*, 18(3), 391–404. Disponível em <http://scielo.sld.cu>
- Castejon, F. V. (2011). *Taninos e saponinas*. Universidade Federal de Goiás. Disponível em <http://ppgca.vet.ufg.br>
- Cheng, D. M., Kuhn, P., Poulev, A., Rojo, L. E., Lila, M. A., e Raskin, I. (2012). In vivo and in vitro antidiabetic effects of aqueous cinnamon extract and cinnamon polyphenol-enhanced food matrix. *Food chemistry*, 135(4), 2994–3002. doi:10.1016/j.foodchem.2012.06.117
- Costa, P. P., e Silva, D. C. (2011). Uma Xícara (chá) de Química. *Revista virtual quimica*, 3, 27–36.
- Cunha, A. P. (2005). Taninos. In *farmacognosia e fitoquímica* (pp. 292–316). Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa.
- Cunha, A. P. et al. (2010). In *Plantas na Terapêutica - Farmacologia e Ensaios Clínicos*. Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa.
- Dornas, W.C , Oliveira, T.T. , Rodrigues-das-Dores, R. G., Santos, A.F., e Nagem, T. J. (2008). Flavonóides : potencial terapêutico no estresse oxidativo, (31), 241–249.
- Faria, M.E. (2000). *Proantocianidinas do vinho*. Universidade do Porto. Disponível em hdl.handle.net/10216/54590
- Grabe, M., Bishop, M.C., Bjerklund-Johansen, T.E., Botto, H., M. Çek, Lobel, B., ... Wagenlehner, F. (2009). Orientações sobre infecções urológicas. Disponível em <http://www.apurologia.pt/guidelines/Infeccoes-Urinarias.pdf>
- Guay, D. R. P. (2009). Cranberry and urinary tract infections. *Drugs*, 69(7), 775–807. doi:10.2165/00003495-200969070-00002

- Gupta, A., Dwivedi, M., Mahdi, A. A., Gowda, G. A.N., Khetrapal, C. L., e Bhandari, M. (2011). Inhibition of adherence of multi-drug resistant *E. coli* by proanthocyanidin. *Urological Research*, 40(2), 143–50. doi:10.1007/s00240-011-0398-2
- Guyton, A. C. (1992). Insulina, Glucagon e Diabetes Melito. In *Tratado de Fisiologia Medica* (8th ed., pp. 753–764).
- Haesaerts, G. (2010). Le dosage des proanthocyanidines (PAC) de cranberry dans les compléments alimentaires: enjeux et derniers développements. *Phytothérapie*, 8(4), 218–222. doi:10.1007/s10298-010-0575-4
- Haidari, F., Omidian, K., Rafiei, H., Zarei, M., e Mohamad, M. (2013). Green Tea (*Camellia sinensis*) Supplementation to Diabetic Rats Improves Serum and Hepatic Oxidative Stress Markers, 12(November 2011), 109–114.
- Hanson, B. A. (2005). *Understanding medicinal plants, their chemistry and therapeutic action*. (the H. H. Press, Ed.) (pp. 146–173).
- Hisano, M., Bruschini, H., Nicodemo, A. C., e Srougi, M. (2012, January). Cranberries and lower urinary tract infection prevention. *Clinics (São Paulo, Brazil)*. Disponível em <http://www.pubmedcentral.nih.gov>
- Jiao, L., Zhang, X., Huang, L., Gong, H., Cheng, B., Sun, Y., ... Huang, K. (2013). Proanthocyanidins are the major anti-diabetic components of cinnamon water extract. *Food and chemical toxicology*, 56, 398–405. doi:10.1016/j.fct.2013.02.049
- Jorge, F. C., Brito, P., Pepino, L., Portugal, A., Gil, H., e Costa, R. P. (2001). Aplicações para as Cascas de Árvores e para os Extractos Taninosos: Uma Revisão, 9(2), 225–236. Disponível em www.scielo.gpeari.mctes.pt
- Landete, J. M. (2012). Updated knowledge about polyphenols: functions, bioavailability, metabolism, and health. *Critical reviews in food science and nutrition*, 52(10), 936–48. doi:10.1080/10408398.2010.513779
- Linhares, I., Raposo, T., Rodrigues, A., e Almeida, A. (2013). Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000-2009). *BMC infectious diseases*, 13, 19. doi:10.1186/1471-2334-13-19
- Lockwood, B. (2007). *Nutraceuticals a guide for healthcare professionals* (2^a edition ed., pp. 38–39 e 141–143 e 291–295). Pharmaceutical Press. Disponível em www.pharmpress.com
- Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American journal of clinical nutrition*, 79(5), 727–47. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

- Massaretto, I. L. (2009). *Efeito do cozimento e ação dos compostos fenólicos de arroz integral na inibição da enzima conversora de angiotensina I e da amilase*. Universidade de São Paulo.
- Monteiro, J. M., Albuquerque, U. P., & Araujo, E. D. L. (2005). Taninos: uma abordagem da química à ecologia, 28(5), 892–896.
- Ranasinghe, P., Jayawardana, R., Galappaththy, P., Constantine, G. R., de Vas Gunawardana, N., e Katulanda, P. (2012). Efficacy and safety of “true” cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) as a pharmaceutical agent in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 29(12), 1480–92. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03718.x
- Rapport, L., & Lockwood, B. (2002). Proanthocyanidins and grape products. In *nutraceuticals* (pp. 43–61). Pharmaceutical Press.
- Rezende, A. A. A. de. (2008). *Efeito protetor de proantocianidinas de sementes de Vitis vinifera L. (Vitaceae) contra efeitos genotóxicos do cloridrato de doxorubicina, em células somáticas de Drosophila melanogaster*. Universidade Federal de Uberlândia.
- Ribera, A. E., Reyes-Diaz, M., Alberdi, M., Zuñiga, G. E., e Mora, M. L. (2010). Antioxidant compounds in skin and pulp of fruits change among genotypes and maturity stages in highbush blueberry (*Vaccinium corymbosum* L.) grown in southern chile. *Journal of soil science and plant nutrition*. doi:10.4067/S0718-95162010000200010
- Rusconi, M., e Conti, A. (2010). Theobroma cacao L., the Food of the Gods: a scientific approach beyond myths and claims. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society*, 61(1), 5–13. doi:10.1016/j.phrs.2009.08.008
- Santos-Buelga, C., & Scalbert, A. (2000). Review Proanthocyanidins and tannin-like compounds – nature , occurrence , dietary intake and effects on nutrition and health, 1117(November 1999).
- Sharma, A., Gupta, S., Sarethy, I. P., Dang, S., & Gabrani, R. (2012). Green tea extract: Possible mechanism and antibacterial activity on skin pathogens. *Food Chemistry, Volume 135*(Issue 2), Pages 672–675. doi:10.1016/j.foodchem.2012.04.143
- Silva, B. M. (2013). White Tea (*Camellia Sinensis* (L .)): Antioxidant Properties and Beneficial Health Effects. *International Journal of Food Science , Nutrition and Dietetics*, II(2).
- Silva, C. S. E. S. (2012). *Plantas utilizadas como chás com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes*. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

- Simões, C. M. O., Schenkel, E. P., Gosmann, G., Mello, J. C. P. de, Mentz, L. A., & Petrovick, P. R. (2003). taninos. In *Farmacognosia - da planta ao medicamento* (5ª edição.). UFRGS editora.
- Sousa, J. C. F. (2000). Enterobacteriaceae. In *Microbiologia vol 2* (pp. 99–109). Lidel- edições tecnicas,lda.
- Soutinho, S. M. A., Gonçalves, F. J., Jordão, A. M., & Guiné, R. P. F. (2013, Agosto). Evolução dos compostos fenólicos e da capacidade antioxidante durante a maturação de frutos vermelhos (framboesa, groselha e mirtilo) de produção biológica. 7º Congresso Ibérico de Agroengenharia e Ciências Hortícolas, Madrid.
- Steinberg, F. M., Bearden, M. M., & Keen, C. L. (2003). Cocoa and chocolate flavonoids: implications for cardiovascular health. *Journal of the American Dietetic Association*, 103(2), 215–23. doi:10.1053/jada.2003.50028
- Stephen, N. D. e Granner, D. K. (2006). Insulina, hipoglicemiantes orais e a farmacologia do pancreas endocrino. In J. . Hardman (Ed.), *GOODMAN & GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS* (11th ed., Vol. 8, pp. 1263–1289).
- Teixeira, ana catarina de jesus. (2012). *fitoterapia aplicada à prevenção e tratamento de infecções urinárias*. Disponível em <http://hdl.handle.net/10284/3738>
- Tsuda, H., Kunitake, H., Kawasaki-Takaki, R., Nishiyama, K., Yamasaki, M., Komatsu, H., & Yukizaki, C. (2013). Antioxidant Activities and Anti-Cancer Cell Proliferation Properties of Natsuhaze (*Vaccinium oldhamii* Miq.), Shashanbo (*V. bracteatum* Thunb.) and Blueberry Cultivars. *Plants*, 2(1), 57–71. doi:10.3390/plants2010057
- Valverd, N. B. (2013). *Proantocianidinas de uvas y vinos de las variedades monastrell, cabernet sauvignon y syrah*. Disponível em <http://scholar.google.com>
- Wang, C.-Z., Mehendale, S., Calway, T., e Yuan, C.-S. (2011). Botanical flavonoids on coronary heart disease. *The American journal of Chinese medicine*, 39(4), 661–71. doi:10.1142/S0192415X1100910X
- Zambon produtos farmacêuticos. (2011). Monuelle-cyst-active monografia do produto.